Titres

et

Travaux Scientifiques

du

Dr CHARLES OBERLING

Chef des Travaux pratiques d'Anatomie pathologique

IMPRIMERIE STRASBOURGEOISE
15, RUE DES JUIFS
STRASBOURG
1928

Titres

et

Travaux Scientifiques

du

Dr CHARLES OBERLING
Chef des Travaux pratiques d'Anatomie pathologique

IMPRIMERIE STRASBOURGEOISE
15, RUE DES JUIFS
STRASBOURG
1928

Titres

et

Travaux Scientifiques

TITRES

TITRES UNIVERSITAIRES

Préparateur d'Anatomie pathologique, 1919—1920.
Docteur en médecine, 1920.
Chef des Travaux pratiques d'Anatomie pathologique, 1920.

RÉCOMPENSES

Lauréat de la Faculté de Médecine de Strasbourg: prix Albert Blum, 1927.

SOCIÉTÉS SAVANTES

Membre titulaire de l'Association française pour l'Étude du Cancer.
Membre correspondant de la Société anatomique de Paris.

ENSEIGNEMENT

Direction des Travaux pratiques d'Anatomie pathologique, 1920—1928.
Conférences d'Anatomie pathologique, 1926.
Chargé de l'Enseignement de l'Anatomie pathologique et de la Direction de l'Institut d'Anatomie pathologique de Strasbourg 1927—1928.

Travaux Scientifiques

INTRODUCTION

Lorsque, après la guerre, nous avions hâte d'écouter les Maîtres que la France avait envoyés à Strasbourg, nous fûmes tout particulièrement attiré par les cours de Monsieur Masson.

L'Anatomie pathologique que nous avions considérée jusque là comme la plus rébarbative et la plus épineuse des Sciences médicales, se transforma complètement devant nos yeux. Ce que l'on nous présentait, ce n'était plus la description sèche et monotone d'organes et de tissus altérés, c'était l'étude captivante des processus biologiques déviés qui aboutissent à ces lésions. Sous l'impulsion de ce Maître, nous avons vite compris que les recherches de l'anatomopathologiste ne doivent pas s'arrêter à la constatation des altérations structurales, mais qu'il faut viser plus haut, et qu'une étude analytique des lésions, bien conduite, doit permettre de dépister jusque dans les moindres détails le mécanisme des actions pathogènes. Ainsi conçue, cette science doit rendre de riches services au point de vue pratique, l'étude des problèmes qu'elle soulève devient d'un intérêt captivant. Aussi, dès la fin de notre scolarité, nous demandâmes à M. Masson de nous accepter comme élève dans son laboratoire. Nous y vîmes des préparations d'une beauté surprenante et nous eûmes tôt fait de reconnaître en M. Masson un des grands maîtres de la technique histologique.

En dehors des nombreuses études de cas intéressants fournis par le hasard quotidien, nous nous sommes attaché spécialement au problèmes de la pathogénie rénale, aux tumeurs nerveuses, au système réticulo-endothélial et à certaines lésions précancéreuses, notamment à la métaplasie épithéliale.

A côté de la recherche scientifique, notre principale activité était consacrée à l'enseignement. Il ne fait pas de doute que ce

problème comporte des difficultés sérieuses. Conformément au programme général de l'Enseignement qui vise essentiellement la formation de bons praticiens, le temps consacré à l'Anatomie pathologique est forcément limité. D'autre part, il va de soi que pour le futur médecin l'Anatomie pathologique n'est pas un but mais un moyen. C'est en nous inspirant de ces considérations que nous avons choisi les sujets de nos leçons et le mode de leur présentation. Dans les nombreux cours, conférences et démonstrations que nous avons eu l'occasion de faire, nous avons toujours poursuivi ce même but : ne présenter que les faits les plus importants et de préférence ceux qui permettent à l'étudiant et au futur médecin une application directe au lit du malade. C'est la façon directe de démontrer que l'Anatomie pathologique, loin d'être au bout de son évolution, prend encore à l'heure actuelle une part active et importante au développement des sciences médicales.

INDEX CHRONOLOGIQUE DES TRAVAUX PUBLIÉS

1920

1. **Tuberculose bilaire lymphogène.**
Société anatomique, mai.

2. **Cancer secondaire du foie avec envahissement étendu des voies biliaires** (en collaboration avec M. Wolf).
Société anatomique, décembre.

1921

3. **Cancers hétéromorphes et métaplasie épithéliale.**
Association française pour l'étude du Cancer, février.

4. **Métaplasie pavimenteuse stratifiée des conduits excréteurs du pancréas.**
Association française pour l'étude du Cancer, mars.

1922

5. **La lymphangite carcinomateuse diffuse du poumon.**
Strasbourg Médical, Tome LXXX, fasc. **8.**

6. **Les tumeurs des méninges.**
Association française pour l'étude du Cancer, juin.

7. **Kystes dermoïdes de la langue chez un nouveau-né** (en collaboration avec Woringer).
La Médecine infantile, vol. **28**, *N°* **8.**

1923

8. **Epithéliomas cutanés post-traumatiques** (en collaboration avec Hickel).
Bulletin de la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, fasc. **1, 1923.**

9. **Thrombophlébite des veines pulmonaires, source d'embolies dans la grande circulation.**
Société anatomique, janvier.

10. **Tuberculose centripète de l'aorte abdominale.**
Société anatomique, janvier.

11. **Une singulière anomalie du coecum.**
Société anatomique, janvier.

12. **La sclérose rénale d'origine vasculaire.**
Arch. franc. de Pathologie générale, N° **1.**

13. **Diverticule de l'estomac.**
Société anatomique, février.

14. **Ectopie iléo-pelvienne des deux reins.**
Société anatomique, avril.

15. **Les pseudo-adénomes biliaires du foie.**
Société anatomique, mai.

16. **Myocardite tuberculeuse avec syndrôme d'Adams-Stokes** (en collaboration avec P. Meyer).
Annales de Médecine, tome XIV, N° 5.

17. **Les néphrites chroniques d'origine ascendante.**
Strasbourg médical, tome LXXXI, octobre.

18. **Parthénogenèse spontanée dans l'ovaire du cobaye** (en collaboration avec Courrier).
Société anatomique, novembre.

19. **Quelques travaux de pédiatrie touchant l'Anatomie pathologique** (en collaboration avec Géry et Hickel).
Journal de Médecine de Paris, avril.

20. **Le rôle du rein dans l'hypertension dite essentielle** (en collaboration avec Hickel).
Société anatomique, décembre.

21. **Coexistence de 4 tumeurs indépendantes et différentes chez un même sujet** (en collaboration avec M. Wolf).
Société anatomique, mars.

1924

22. **Le système réticulo-endothélial.**
Annales d'Anatomie pathologiques, tome **1**, *fasc.* **1.**

23. **Inclusion de glande salivaire séro-muqueuse dans le lobe nerveux de l'hypophyse.**
Société anatomique, mars.

24. **Muqueuse gastrique dans un diverticule de Meckel.**
Société anatomique, mars.

25. **Morphologie et Physiologie comparées des néphrites. Essai de classification anatomo-étiologique.**
Annales d'Anatomie pathologique, tome **1**, *fasc.* **3.**

26. **La gliomatose méningo-encéphalique.**
Société anatomique, mai.

27. **Un cas de tuberculose de l'urètre** (en collaboration avec A. Bœckel).
Société Médicale du Bas-Rhin, mai.

28. **Les formes réactionnelles du parenchyme rénal et la classification morphologique des néphrites.**
Bulletin Médical, **38**e année, *N°* **31**, *juillet.*

29. **Les Endométriomes.**
Annales d'Anatomie pathologique, tome **1**, *fasc.* **5.**

30. **Sur un cas de méningite chronique calleuse simulant une tumeur du sinus longitudinal supérieur** (en collaboration avec MM. Barré et Kayser).
Société neuro-oculistique, octobre.

31. **Hydronéphrose et lésions tuberculeuses dans un même rein** (en collaboration avec A. Bœckel).
Société anatomique, novembre.

32. **Kyste du cervelet.**
Société neuro-oculistique, novembre.

33. **Rupture de la veine cave inférieure** (en collaboration avec Stulz).
Société médicale du Bas-Rhin, novembre.

34. **Anévrisme du quatrième ventricule. Diabète.**
Société médicale du Bas-Rhin, décembre.

1925

35. **Lésions simultanées d'organes homologues chez la mère et l'enfant. Néphrite épithéliale. Diabète congénital** (en collaboration avec Merklen et Wolf).
Académie de médecine, séance du **13** *janvier.*

36. **Tuberculose et rétrécissement tuberculeux de l'urètre** (en collaboration avec A. Bœckel).
Journal d'Urologie, tome XIX, février.

37. **Cancers épithéliotropes** (en collaboration avec P. Masson).
Association franç. pour l'étude du Cancer, juin.

38. **Anémie pernicieuse suraiguë à réaction hémohistioblastique chez un néoplasique syphilitique** (en collaboration avec Merklen et Wolf).
Société Médicale des Hôpitaux de Paris, décembre.

1926

39. **La classification anatomique des Néphrites.**
Mémoire présenté à l'agrégation, avril **1926.**

40. **La maladie de Gaucher.**
Annales d'Anatomie pathologique, tome IX, N° 4.

41. **Hématome disséquant de la paroi duodénale consécutif à une nécrose du pancréas** (en collaboration avec Stulz).
Société Médicale du Bas-Rhin, décembre.

1927

42. **Le goître amyloïde.**
Annales d'Anatomie pathologique, tome IV, fasc. **2.**

43. **Méningoblastome des plexus choroïdes.**
Annales d'Anatomie pathologique, tome IV, N° **4.**

44. **Tumeur polymorphe de l'estomac.**
Epithélioma glandulaire, épidermoïde et myxomateux (en collaboration avec M. Wolf).
Association française pour l'étude du Cancer, janvier.

45. **Trois cas de volvulus par torsion du mésentère commun persistant.**
Revue franç. de Pédiatrie, tome, **111** *N°* **1.**

46. **Paragangliome de la surrénale avec hypertension paroxystique** (en collaboration avec Jung).
Société Médicale des Hôpitaux de Paris, mars.

47. **Sur un cas d'hémogénie par thrombopénie** (en collaboration avec Lautier et Woringer).
Revue franç. de Pédiatrie, tome **111**, *N°* **3**.

48. **L'existence d'une «housse» neuro-musculaire de l'artère glomérulaire de l'homme.**
Comptes rendus de l'Académie des Sciences, mai.

49. **Les tumeurs du nerf optique** (en collaboration avec Nordmann).
Annales d'oculistique, tome **164**.

50. **Splénomégalie lipo-lipoïdique chez une femme de 54 ans atteinte de cancer de la vésicule biliaire** (en collaboration avec L. Blum et J. Weill).
Société de Médecine du Bas-Rhin, mai.

51. **A propos du choc obstétrical** (en collaboration avec Jung).
Société d'Obstétrique et de Gynécologie de Paris, avril.

52. **La Maladie de Gaucher chez le nourrisson** (en collaboration avec Woringer).
Revue franç. de Pédiatrie, tome **111**, *N°* **4**.

53. **Urémie musculaire et sclérose amyloïde** (en collaboration avec Merklen et Gounelle).
Société Médicale des Hôpitaux de Paris.

54. **Le problème de l'amylose.**
Annales d'anatomie pathologique, tome IV, juillet.

55. **Paralysie bulbaire aiguë apportée de Roumanie** (en collaboration avec Riff).
Société Médicale du Bas-Rhin, octobre.

56. **Le problème de l'endométriome.**
A propos de deux cas nouveaux (intestin grêle et ombilic) (en collaboration avec Hickel).
Association franç. pour l'étude du cancer, novembre.

57. **Sarcome embryonnaire (adéno-sarcome) du rein chez un lapin.**
Association française pour l'étude du cancer, novembre.

58. **Splénomégalie mycosique de Nanta** (en collaboration avec Foncin).
Société Médicale du Bas-Rhin, novembre.

59. **Sarcome fibroblastique développé dans une cicatrice de laparatomie.**
Société Médicale du Bas-Rhin, novembre.

60. **La Maladie de Pick-Niemann** (en collaboration avec Corcan).
Revue franç. de Pédiatrie, tome **111**, *N°* **6**.

1928

61. **Le rôle pathogène de la Mycose splénique de Nanta.**
Presse Médicale, N° **1**.

62. **Le choc obstétrical. A propos d'une observation avec examen anatomique complet** (en collaboration avec Jung).
Société d'Obstétrique et de Gynécologie, janvier.

63. **Quelques cas d'embolies mortelles post partum** (en collaboration avec Reeb)
Société d'Obstétrique et de Gynécologie, janvier.

64. **Étude clinique et anatomique d'un Chorioépithéliome de l'utérus à évolution particulière** (en collaboration avec Hamm).
Société d'Obstétrique et de Gynécologie, février.

Exposé des Travaux

L'exposé de nos travaux est groupé en trois parties :

I. Pathologie du rein et des voies urinaires.

II. Pathologie des tumeurs.

1. Pathologie générale des tumeurs.
2. Etudes sur les tumeurs nerveuses.
3. Les endométriomes.

III. Le système réticulo-endothélial.

---

1. PATHOLOGIE DU REIN ET DES VOIES URINAIRES.

La sclérose rénale d'origine vasculaire.
Archives françaises de Pathologie générale et expérimentale N° 1. 1923.

Ectopie iléo-pelvienne des deux reins.
Société anatomique, avril **1923.**

Les néphrites chroniques d'origine ascendante.
Strasbourg Médical, vol. LXXXI, N° **18.**

Le rôle du rein dans l'hypertension dite essentielle (en collaboration avec Hickel)
Société anatomique, décembre **1923.**

Morphologie et Physiologie comparées des néphrites.
Essai de classification anatomo-étiologique.
Annales d'Anatomie pathologique vol. **1,** *fasc.* **3, 1924.**

Les formes réactionnelles du parenchyme rénal et la classification morphologique des néphrites.
Bulletin médical, **38**e année, *N°* **31,** *juillet* **1924.**

Tuberculose et rétrécissement tuberculeux de l'urètre (en collaboration avec A Bœckel).
Journal d'Urologie, tome XIX, N° **2,** *février* **1925.**

Hydronéphrose et lésions tuberculeuses dans un même rein (en collaboration avec A. Bœckel).
Société anatomique, novembre **1924.**

Lésions simultanées d'organes homologues chez la mère et l'enfant.

Néphrite épithéliale. Diabète congénital (en collaboration avec P. Merklen et M. Wolf).
Académie de Médecine, **13** *janvier* **1925.**

La classification anatomique des néphrites.
Mémoire présenté à l'agrégation, avril 1926.

L'existence d'une « housse » neuromusculaire de l'artère glomérulaire de l'homme.
Comptes rendus de l'Académie des Sciences, mai 1927.

Sarcome embryonnaire (adéno-sarcome) du rein chez un lapin.
Bulletin de l'Association française pour l'étude du Cancer, novembre 1927.

Urémie musculaire et sclérose amyloïde (en collaboration avec P. Merklen et Gounelle).
Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, juin 1927.

Paragangliome de la surrénale avec hypertension paroxytique (en collaboration avec Jung).
Bulletin de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, mars 1927.

LES FORMES RÉACTIONNELLES DU TISSU RÉNAL

L'échec des méthodes morphologiques en matière de néphrites est dû au fait que les anatomistes n'ont pas pu isoler des entités morbides dûment caractérisées. La raison en est évidente : le plus souvent, l'anatomiste ne voit que le stade terminal d'un processus très complexe, c'est d'après des images momentanées, obtenues par des examens fortuits, qu'il tente d'établir ses classifications.

Or, dans un organe aussi complexe que le rein, la lésion d'une seule partie déclenche automatiquement des altérations de tout le reste du parenchyme ; il se produit une série de modifications qui finissent par effacer plus ou moins la lésion primitive et, dès lors, toute vue d'ensemble sur l'évolution du processus morbide nous échappe. C'est précisément cette évolution tout entière qu'il faut connaître pour établir une classification morphologique rationnelle. Si l'on ne tient pas compte de ce facteur, on tombe forcément dans l'erreur, commise par la plupart des anatomistes, qui consiste à voir des formes anatomiques différentes là où il n'y a que des stades différents d'une seule et même maladie.

Voici donc la notion fondamentale qui se dégage en toute netteté de ce débat séculaire entre anatomistes et cliniciens: pour faire œuvre utile, l'anatomiste ne doit pas se contenter de voir l'état actuel du rein malade, il doit chercher au-delà, à reconstituer la marche des lésions et remonter, autant que possible jusqu'au stade initial.

N'est-ce pas demander l'impossible ? Nous ne le pensons pas. En présence d'une coupe de néphrite, il suffit d'analyser soigneusement l'état des glomérules, dcs tubes et du tissu interstitiel pour obtenir une foule de renseignements, largement suffisants pour tracer de toutes pièces l'histoire de la maladie.

Les lésions fondamentales des glomérules.

Les lésions glomérulaires sont extrêmement fréquentes, presque constantes, dans les néphrites subaiguës et chroniques ; dans

beaucoup de cas, elles jouent même un rôle prépondérant. Or, il est facile de se convaincre que ces lésions glomérulaires se présentent sous des aspects très variables qui traduisent sans doute la multiplicité des facteurs étiologiques et pathogéniques des processus morbides en question.

L'étude analytique de ces lésions glomérulaires promet d'emblée des résultats intéressants, nous allons voir qu'elle nous donne la clef qui nous permettra de reconstruire la marche du processus morbide.

Nos études ont montré que les corpuscules de Malpighi peuvent être lésés de cinq façons différentes :

1° *par inflammation primitive du glomérule* comme nous l'observons dans les néphrites glomérulaires infectieuses; nous parlons *d'un glomérule de type inflammatoire ;*

2° *par une dégénérescence ou nécrose du bouquet vasculaire,* nous parlons alors d'un *glomérule toxique ou toxi-infectieux ;*

3° *par une hyalinisation primitive des anses vasculaires,* c'est le *glomérule de type vasculaire :*

4° *par une infiltration amyloïde,* c'est le *glomérule amyloïde.*

5° par *un processus inflammatoire localisé primitivement autour du corpuscule,* fait qui s'observe dans les néphrites interstitielles; nous parlons alors d'un *glomérule de type interstitiel.*

1° *Le Glomérule inflammatoire.*

Sous ce nom, nous désignons la vraie glomérulite infectieuse telle qu'elle a été décrite par les auteurs classiques. L'agent pathogène est dans la grande majorité des cas le streptocoque.

Au cours des poussées bactériémiques, les microbes pénètrent dans les bouquets glomérulaires où ils sont phagocytés par les cellules endothéliales. Ce processus s'accompagne d'une réaction inflammatoire plus ou moins violente. Les anses sont d'abord congestionnées, remplies de sang abondamment chargé de polynucléaires. Puis, des troubles circulatoires se manifestent, nous voyons des thromboses souvent nombreuses dans les anses vasculaires, dans le vaisseau afférent ; certaines parois des anses capillaires se nécrosent, il y a rupture et hémorragie capsulaire. Les altérations initiales sont en général limitées au glomérule même.

l'épithélium capsulaire ne montre pas de lésions évidentes, mais les lymphatiques capsulaires sont presque toujours bourrés de polynucléaires. A un stade plus avancé, les altérations du corpuscule sont souvent énormes, poussées à tel point que la structure n'est plus reconnaissable. A la place du glomérule, se trouvent, pêle-mêle, des cellules endothéliales desquamées à noyau souvent monstrueux, des polynucléaires et de la fibrine. La cavité capsulaire n'existe plus, l'épithélium capsulaire prolifère, les cellules qui en résultent s'entassent sur plusieurs couches, entremêlées de polynucléaires et de fibrine, et se soudent en un bloc avec les vestiges glomérulaires. Dans les cas moins intenses, le glomérule garde à peu près sa forme, la prolifération de l'épithélium capsulaire n'est intense qu'au pôle urinaire et s'atténue progressivement vers le pédicule vasculaire, l'épithélium proliféré prend alors la forme d'un croissant. Très rapidement, on voit apparaître les fibroblastes qui pénètrent à l'intérieur du corpuscule. Quand la destruction du glomérule a été totale, ils immigrent de tous les côtés et finissent par transformer le corpuscule tout entier en une boule conjonctive. Quand la destruction n'est que partielle, les fibroblastes pénètrent aux points où les anses sont soudés avec l'épithélium capsulaire. Il se constitue ainsi une symphyse fibreuse définitive. Partant de ces points, les fibroblastes envahissent le glomérule. Cet aspect est très fréquent : une partie du glomérule est scléreuse, soudée avec la capsule, les autres anses présentent un aspect normal et sont irriguées par du sang. Souvent, le processus ne s'arrête pas là, il y a de nouveaux essaimages microbiens à la suite desquels nous voyons parfois une réinfection d'un glomérule partiellement scléreux. Les images qui en résultent sont particulièrement instructives, parce qu'elles permettent d'étudier sur le même glomérule les étapes différentes des lésions inflammatoires.

2° *Le glomérule toxique ou toxi-infectieux.*

Les agents pathogènes susceptibles de provoquer les lésions glomérulaires groupées sous cette rubrique sont certainement variables. Ces lésions s'observent dans les états de toxémie manifeste, comme par exemple l'éclampsie ; dans d'autres cas, ce sont probablement des toxines microbiennes qu'il faut incriminer.

Ceci n'est plus étonnant depuis que nous savons que les toxines élaborées par certaines formes streptococciques manifestent un angiotropisme remarquable. Il faut cependant avouer que dans l'immense majorité des cas le facteur étiologique nous échappe encore complètement.

Les lésions toxiques ou toxi-infectieuses du glomérule diffèrent le plus souvent sensiblement de la glomérulite infectieuse.

Ce qui prédomine, ce sont des lésions de dégénérescence et de nécrose; les phénomènes franchement réactionnels, inflammatoires, n'atteignent que rarement l'intensité qu'on observe dans les glomérulites infectieuses. Quand il s'agit d'une intoxication violente, brusque — le type de la lésion se trouve chez l'homme dans le rein éclamptique et dans certaines néphrites d'ictère grave — nous constatons une paralysie complète des anses, puis des nécroses étendues, des thromboses hyalines. des hémorragies capsulaires. Quand l'effet de la substance toxique est plus lent, on observe des thromboses hyalines, parfois encore des nécroses, mais le plus souvent une hyalinisation progressive des anses glomérulaires avec ou sans prolifération capsulaire.

3° *Le glomérule vasculaire.*

Dans le cas que nous envisageons maintenant, le glomérule devient scléreux parce qu'il existe une hyalinisation des artérioles rénales qui empiète progressivement sur le bouquet vasculaire. Cette hyalinisation des petites artères rénales s'observe dans deux conditions :

1° comme maladie essentielle, sans néphrite préalable. La sclérose des glomérules et l'atrophie des tubes qui lui sont consécutives aboutissent alors à l'image de la sclérose rénale d'origine vasculaire (*genuine Schrumpfniere* des auteurs allemands).

2° La dégénérescence hyaline des artérioles peut apparaître comme complication de n'importe quelle néphrite chronique. Les altérations de la sclérose vasculaire s'ajoutent alors aux lésions déjà créées par la néphrite chronique.

L'aspect du glomérule vasculaire est très typique. La dégénérescence hyaline apparaît d'abord dans quelques anses glomérulaires sous forme d'un liseré homogène, celui-ci s'épaissit progres-

sivement et forme un dépôt globuleux, oblong ou arrondi qui entraîne l'obstruction du capillaire. Cette hyalinisation peut commencer au pédicule glomérulaire, on a alors l'impression que la dégénérescence hyaline du vaisseau afférent se transmet directement au glomérule ; mais, très souvent, le processus commence

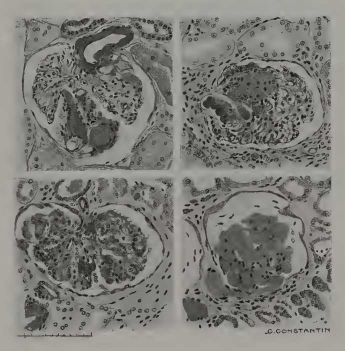


Fig. 1. La sclérose glomérulaire « type vasculaire ».

au beau milieu du bouquet vasculaire, sans rapport direct avec le vaisseau afférent. La dégénérescence hyaline continue sans trêve, elle progresse lentement chez les uns, rapidement chez les autres, et atteint finalement tout le bouquet vasculaire qui est transformé en un bloc hyalin. Simultanément, le tissu conjonctif de la capsule se gonfle, prend un aspect homogène. L'épithélium capsulaire dégénère et disparaît, glomérule et capsule se fusionnent en une masse unique. Les deux constituants restent cependant distincts par leur coloration différente : la substance hyaline centrale se teinte en rouge par l'éosine, (jaune au van Gieson) le tissu capsulaire en jaune par le safran (rouge au van Gieson).

4. *Le glomérule amyloïde.*

Le glomérule amyloïde ressemble à beaucoup de points de vue au glomérule hyalin de la sclérose vasculaire, mais grâce aux réactions histochimiques caractéristiques de la substance amyloïde, les deux formes sont faciles à distinguer. Les masses amyloïdes infiltrent progressivement les parois des anses glomérulaires, mais, contrairement à ce qui se passe dans la dégénérescence hyaline, les capillaires restent perméables pendant longtemps. La fente capsulaire est en général élargie, remplie d'un liquide albumineux. Exceptionnellement, les lésions évoluent davantage. Dans ces cas, le bouquet vasculaire tout entier est transformé en un bloc amyloîde, la cavité capsulaire disparaît et la capsule épaissie se soude avec le vestige glomérulaire (sclérose amyloïde).

A ce stade, la ressemblance avec le glomérule vasculaire est très frappante ; ce fait est important à connaître, parce qu'il suffit de pratiquer une coloration au violet de Paris pour éviter une grosse erreur d'interprétation.

5. *Le glomérule interstitiel.*

Dans toutes les scléroses glomérulaires que nous avons examinées jusqu'à présent, la sclérose du corpuscule de Malpighi est la suite d'une lésion inflammatoire ou dégénérative du bouquet vasculaire. Nous allons voir maintenant que le corpuscule de Malpighi peut devenir scléreux sans lésion préalable du glomérule, uniquement par le fait qu'il est entouré d'un tissu inflammatoire chronique. En général, les corpuscules situés dans des foyers inflammatoires persistent indemnes pendant longtemps, et l'on est souvent étonné de voir en plein tissu cicatriciel des glomérules tout à fait indemnes. Mais, à la longue, ils n'échappent pas à la sclérose. Or, puisque la cause sclérogène vient du dehors, il ne faut pas s'étonner que la sclérose commence à la périphérie du corpuscule, c'est-à-dire dans la capsule. Celle-ci s'épaissit par apposition successive de couches conjonctives, le glomérule est encore absolument indemne à ce stade. Au bout d'un certain temps, le bouquet vasculaire est étranglé, il s'atrophie, devient scléreux et le corpuscule tout entier se transforme en une boule collagène.

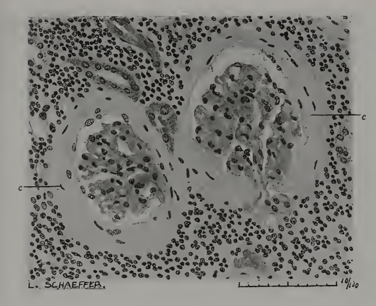


Fig. 2. Sclérose glomérulaire « type interstitiel ».

Le processus commence par un épaississement considérable de la capsule, ce n'est qu'au bout d'un certain temps que le glomérule est étranglé et envahi par la sclérose. C. capsules épaissies, formées par des lames concentriques du tissu conjonctif. Inflammation interstitielle du tissu environnant.

Voici rapidement esquissés, les différents types de lésions glomérulaires qui peuvent se rencontrer dans les néphrites subaiguës et chroniques. Le diagnostic de ces formes est extrêmement facile; avec un peu d'habitude, on le fait au premier coup d'œil. L'importance de ces distinctions est considérable. Supposons que nous trouvions dans une néphrite chronique exclusivement des glomérules du type interstitiel. Cette constatation seule nous permet d'affirmer que les glomérules n'ont pas été atteints d'emblée, cette néphrite ne présentait à son stade initial aucune lésion glomérulaire, il y eut d'abord un processus interstitiel et c'est ce processus qui a entraîné les lésions glomérulaires. Autre exemple : dans un rein scléreux nous trouvons côte à côte des glomérules de type vasculaire et des glomérules de type inflammatoire. L'histoire clinique nous apprend que le malade a eu une scarlatine quelques années auparavant avec néphrite hématurique. Nous en concluons que les

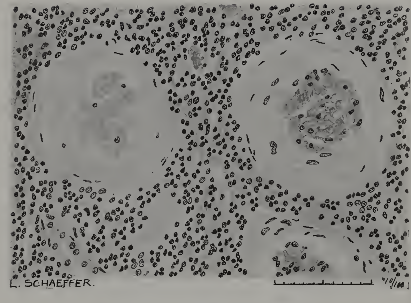


Fig. 3. Sclérose glomérulaire « type interstitiel ».

Processus plus avancé que dans la figure précédente. A dr. on reconnaît encore quelques vestiges du glomérule. A g. glomérule entièrement scléreux. Inflammation interstitielle du tissu environnant.

glomérules inflammatoires proviennent de la première affection, les glomérules du type vasculaire représentent une complication attribuable aux lésions vasculaires de la néphrite chronique. Ainsi envisagé, l'examen histologique des glomérules fournit des renseignements très précis ; la constatation seule d'une sclérose glomérulaire ne nous apprend rien du tout, mais l'examen analytique de cette sclérose, pratiqué de la façon indiquée, nous montre des détails intéressants sur l'évolution de la néphrite en question. Par là-même, nous arrivons déjà à distinguer les lésions surajoutées et à comprendre l'effet des facteurs multiples qui modifient la structure du parenchyme rénal en voie d'inflammation chronique.

LES LÉSIONS FONDAMENTALES DE L'APPAREIL TUBULEUX.

Ces lésions peuvent être groupées en 2 catégories :

La première catégorie comprend les lésions éphithéliales qui ne s'accompagnent d'aucune lésion interstitielle, au moins au début du processus.

Dans la deuxième catégorie nous voyons, à côté des lésions épithéliales, des lésions interstitielles qui existent dès le début et qui restent prépondérantes pendant toute l'évolution du processus morbide.

Dans le premier cas, nous parlons de *néphrite parenchymateuse*, dans le deuxième de *néphrite interstitielle*.

1° *Les lésions épithéliales des néphrites parenchymateuses.*

Les lésions épithéliales peuvent exister à elles seules (néphrites épithéliales) ou être combinées avec des lésions glomérulaires (néphrites glomérulo-épithéliales). Dans les deux cas, l'aspect cytologique de ces lésions est extrêmement complexe.

L'interprétation en est souvent difficile et même impossible avec les méthodes d'investigation dont nous disposons actuellement.

L'aspect des lésions varie essentiellement avec la nature et la concentration de la substance toxique pathogène ; une intoxication brutale est susceptible de produire des altérations absolument différentes de celles que l'on observe dans les néphrites épithéliales à évolution lente. Il est donc impossible d'établir un schéma unique suivant lequel évoluent les lésions.

Quand la substance toxique agit à dose massive sur la cellule, elle détermine une nécrose brusque ; le protoplasme devient homogène, acidophile, le noyau pycnotique ; l'aspect ne diffère en rien de la nécrose de coagulation que nous observons dans les autres organes. Si, par contre, l'intoxication est lente, fait courant en pathologie humaine, les lésions deviennent très polymorphes et peuvent parcourir une longue série d'étapes intermédiaires avant d'aboutir à la mort cellulaire.

Etat granuleux. — La première altération de la cellule rénale consiste en une métamorphose granuleuse du cytoplasme ; celui-ci se charge de grains acidophiles, inégaux, de plus en plus nombreux. La cellule se tuméfie légèrement, tandis que la bordure en brosse persiste. Le noyau reste indemne.

La genèse des granulations est en rapport avec les altérations de l'appareil mitochondrial ; les colorations appropriées permettent d'en suivre toutes les étapes. Les bâtonnets de Heidenhain, homogènes d'abord, montrent des renflements moniliformes et finissent

par s'émietter. Les grains qui en résultent gardent au début une disposition linéaire, au moins dans la partie basale de la cellule, puis ils deviennent inégaux et se dispersent dans tout le cytoplasme.

En ce qui concerne la signification physio-pathologique de l'état granuleux, nous ne croyons pas qu'il s'agisse là d'un pro-

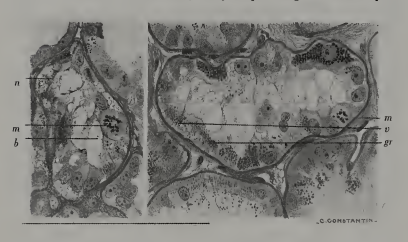


Fig. 4. Néphrite épithéliale aiguë. Coloration à l'hématoxyline de Mallory. 2 tubes contournés. Tube à droite : gr. différents aspects de l'état granuleux v. début de vacuolisation. On remarque l'apparition de vacuoles entre les bâtonnets de Heidenhain. Tube à gauche : vacuolisation plus avancée avec lésions de cytolyse des deuxième et troisième degrés (Rathery) surtout prononcées en n ; m. mitoses.

cessus destructif. Puisque nous trouvons les mêmes altérations dans des modifications fonctionnelles passagères (polyurie expérimentale), nous sommes en droit de les considérer comme entièrement réversibles, pourvu naturellement que l'influence pathogène cesse. Il est même probable que l'état granuleux, loin d'être l'indice d'une dégénérescence, est la manifestation d'une hyperactivité maladive déclenchée par l'action irritante de la substance toxique.

Le sort ultérieur des cellules en état granuleux est très variable. Souvent, l'état granuleux reste l'unique manifestation d'une intoxication très légère ; quand l'influence toxique cesse, tout se remet, il y a restitution complète. D'autre part, une intoxication très atténuée peut persister pendant longtemps ; dans ces condi-

tions, l'état granuleux se maintient. Nous avons pu faire des observations qui tendent à prouver que l'état granuleux peut persister pendant des semaines et des mois.

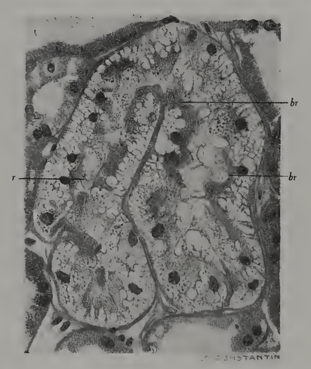


Fig. 5. Néphrite épithéliale (datant de 7 mois). Coloration à l'hématoxyline de Mallory.

Tubes contournés avec lésions qui correspondent à peu près à la cytolyse du troisième degré de Rathery. Les limites cellulaires sont imprécises, le cytoplasme est très vacuolaire, on ne voit persister que quelques granulations, et çà et là quelques vestiges de bâtonnets. Au pôle apical des cellules on reconnait parfois un reste de la bordure en brosse (br.). Les noyaux présentent des signes manifestes de pycnose.

D'habitude, l'état granuleux n'est qu'une phase passagère dans l'évolution des lésions cytoplasmiques ; dans un délai plus ou moins court, il s'y ajoute des altérations dont le caractère régressif est indéniable.

La cellule se tuméfie considérablement, la bordure en brosse disparaît, il y a effraction de la cuticule et expulsion des grains dans

la lumière du tube. Simultanément, la cellule dégage une substance albumineuse sous forme de prolongements filamenteux qui se rejoignent et constituent un réseau dans la lumière du tube. La cellule se décharge ainsi de son appareil mitochondrial et on assiste à un processus de dédifférenciation manifeste et progressif. Les éléments touchés sont toujours aplatis ; leur cytoplasme est réticulé, tantôt clair, tantôt sombre, homogène, sans trace de mitochondries ; la brosse peut presister, mais elle fait le plus souvent défaut ; le noyau est tantôt normal, tantôt hyperchromatique, parfois bourgeonnant et monstrueux.

En somme, une grande partie des cellules en état granuleux subissent une involution ; elles conservent leur vitalité, mais se dédifférencient, au moins momentanément. Nous ignorons si cette dédifférenciation est passagère ou définitive.

Les autres lésions sont toutes caractérisées par le fait qu'elles aboutissent à la mort cellulaire. Voici les aspects les plus fréquents :

1° Les grains sont expulsés, des vacuoles apparaissent dans la partie basale, puis envahissent les plages cytoplasmiques de plus en plus importantes. La cellule devient claire, souvent elle desquame dans cet état. (Les cellules desquamées sont souvent nombreuses quand la régénération est accentuée, la lumière des tubes peut alors en être bourrée).

2° Quand la cellule reste en place, il n'en persiste bientôt plus que des débris protoplasmiques, les lésions nucléaires se manifestent et l'on assiste à la cytolyse du quatrième degré décrite par Rathery.

3° La cellule en état granuleux se tuméfie considérablement, les grains augmentent de taille et de nombre, des altérations nucléaires (pycnose) interviennent et témoignent de la mort de la cellule.

4° Les granulations se fusionnent, le cytoplasme devient homogène et très chromophile, le noyau entre en pycnose (homogénéisation de Rathery). Tel est, rapidement résumé, l'aspect des lésions épithéliales au stade aigu. Si les lésions évoluent, nous assistons aux phénomènes suivants :

L'aspect des cellules devient très polymorphe, toutes les lésions que nous venons de décrire peuvent se rencontrer dans une même

coupe, pourtant, le nombre des cellules dédifférenciées devient de plus en plus considérable. Des tubes entiers sont tapissés par des éléments qui ont perdu toute trace de leur structure normale et qui font simplement fonction de cellules de recouvrement.

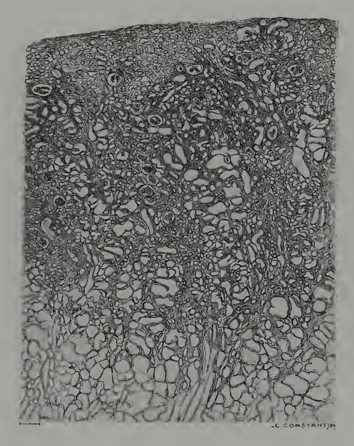


Fig. 6. Néphrite épithéliale chronique (évolution de 2 ans). Même rein présenté dans les fig. 4 et 5 examiné 18 mois plus tard. Intégrité des glomérules. Les tubes sont en partie collabés, en partie dilatés. Le tissu interstitiel est légèrement épaissi, scléreux, sans réaction inflammatoire manifeste.

Ce qui frappe ensuite, c'est la dilatation souvent énorme, frappant les tubes contournés, la première partie des anses de Henle et parfois même les pièces intermédiaires. Cette dilatation traduit

très probablement une irritation fonctionnelle pathologique (voir l'aspect du rein dans la polyurie expérimentale.)

Toutes ces lésions prolongée de l'appareil épithélial s'accompagnent d'une réaction du tissu interstitiel. Il est vrai que cette réaction peut faire défaut pendant longtemps; à la longue, elle finit tou-



Fig. 7. Néphrite épithéliale chronique. (Même rein que celui représenté dans la figure précédente, vu à un plus fort grossissement.) Remarquer l'intégrité absolue des glomérules. On voit, côté à côté, des tubes collabés et des tubes dilatés. Les cellules qui tapissent les tubes collabés sont entièrement dédifférenciées, celles qui revêtent les tubes dilatés sont beaucoup moins altérées, elles possèdent certainement encore des qualités fonctionnelles importantes.

jours par se manifester. Nous assistons là à un phénomène commun à tous les organes où se trouvent des cellules très différenciées ; il y a des substances toxiques qui commencent par léser uniquement ces cellules, mais après un certain temps, le tissu conjonctif finit par prendre part au processus ; que l'on considère les hépatites, les gastrites chroniques, les myocardites, on trouvera partout

des phénomènes superposables. En ce qui concerne cette réaction dans les néphrites parenchymateuses, elle se manifeste par une prolifération diffuse du tissu interstitiel, la membrane propre des tubes s'épaissit, devient hyaline, les tubes sont de plus en plus écartés les uns des autres par un tissu conjonctif scléreux. L'infiltration lymphoïde existe toujours, mais elle est souvent discrète. Dans les cas plus avancés, la sclérose est naturellement plus marquée et plus irrégulière, étendue là où les cellules épithéliales ont disparu ou se sont dédifférenciées, moins prononcée aux endroits où les tubes sont dilatés.

2° *Les lésions épithéliales dans les néphrites interstitielles.*

A côté de ces néphrites parenchymateuses où les lésions interstitielles n'apparaissent que tardivement nous connaissons d'autres néphrites où les lésions interstitielles existent dès le début et donnent au processus morbide une empreinte particulière.



Fig. 8. Néphrite interstitielle chronique secondaire. Disposition caractéristique de la sclérose; large bande sous-capsulaire avec traînées qui irradient perpendiculairement à la surface vers le centre. En dehors des traînées scléreuses, le parenchyme est indemme. Dans les traînées on remarque çà et là des foyers d'infiltration lymphocytaire ; les tubes sont collabés, les glomérules persistent en grande partie intacts dans la sclérose ; g, quelques glomérules qui commencent à être envahis par une sclérose périphérique.

Il est tout naturel que ces lésions interstitielles n'existent jamais seules, elles entraînent toujours, et à brève échéance, des altérations de l'appareil épithélial. Tant que les glomérules subsistent, les cellules épithéliales ne disparaissent pas, mais elles subissent une dédifférenciation très rapide. Les cellules sécrétrices perdent leur appareil mitrochondrial en forme de bâtonnets, la lumière du tube se rétrécit : le tube sécréteur se transforme en tube excréteur. L'aspect du parenchyme rénal est alors très caractéristique : séparés par un tissu interstitiel plus ou moins épaissi, scléreux, nous voyons des tubes uniformément collabés, tapissés par des cellules basses à cytoplasme peu colorable.

On se rend facilement compte que cet aspect diffère entièrement de l'image sous laquelle se présente la néphrite parenchymateuse chronique. Or, c'est là une constatation extrêmement importante, grâce à laquelle nous arrivons à séparer les néphrites primitivement parenchymateuses des néphrites primitivement interstitielles. Dès lors, nous pouvons indiquer si les lésions interstitielles qui se trouvent dans toute néphrite chronique existaient dès le début ou si elles se sont développées secondairement.

Tissu interstitiel.

La distinction entre ces deux formes fondamentales ne s'établit pas seulement par l'examen des tubes, elle se fait également par l'étude de la disposition du tissu conjonctif dans le rein scléreux. Prenons l'exemple d'une néphrite parenchymateuse en évolution : dans ce cas la réaction interstitielle est absolument subordonnée à l'état du parenchyme. Ce sont, comme dit Nageotte « les éléments nobles qui règlent la forme et l'épaisseur des travées de l'édifice conjonctif qui leur sert de stroma, ainsi que le nombre et la disposition des fibroblastes contenus dans ces travées ». Les néphrites parenchymateuses chroniques offrent de très beaux exemples à l'étude de ces interactions épithélio-conjonctives. L'épaississement du tissu interstitiel s'accentue au fur et à mesure que les cellules épithéliales entrent en dédifférenciation, il devient maximal là où les cellules épithéliales ont disparu. La disposition du tissu scléreux dans ces reins dépend strictement de l'état du parenchyme; elle est donc absolument irrégulière et sans aucune systématisation. Il y a des foyers scléreux étendus dans les régions où le

tissu sécrétoire a subi une destruction ; peu ou pas de lésions interstitielles aux endroits où l'épithélium est peu touché.

Il en est tout autrement dans les néphrites primitivement interstitielles. Là, le processus interstitiel est dans une large mesure indépendant des lésions épithéliales, c'est lui qui domine la scène et c'est lui qui, par ses localisations spéciales, donne au rein son empreinte caractéristique. Ce fait est évidemment en opposition avec les idées qu'on se fait actuellement sur les scléroses parenchymateuses. Depuis bien longtemps, on a abandonné l'ancienne conception de Laënnec suivant laquelle on voyait dans le tissu conjonctif le primum movens du processus sclérogène. Pour la plupart des auteurs modernes, toute modification du tissu interstitiel se produit sous l'impulsion des cellules parenchymateuses. L'étude des scléroses rénales montre que les deux conceptions renferment leur part de vérité. La conception moderne qui s'est trouvée largement vérifiée par les néphrites parenchymateuses, est infirmée par les néphrites interstitielles. Dans ce dernier groupe de néphrites, les lésions interstitielles ont une localisation tout à fait spéciale et indépendante de l'état du parenchyme. Nous les trouvons dans une zone plus ou moins large tout le long de la capsule puis, sous forme des traînées perpendiculaires à la capsule, tout autour des vaisseaux arciformes et interlobulaires. C'est là que siège le maximum des infiltrations dans la néphrite interstitielle aiguë scarlatineuse, c'est là que nous trouvons la sclérose dans les néphrites interstitielles chroniques. Comment expliquer cette topographie ? Différentes théories peuvent être émises. On peut penser que c'est la présence des vaisseaux qui favorise les réactions exsudatives; on peut admettre avec Ribbert que cette réaction inflammatoire se produit tout autour des lymphatiques dans lesquels cheminent des toxines élaborées par le parenchyme rénal. Toutes ces théories sont admissibles, mais il y a peut-être un fait qui donne à penser : ces mêmes régions que nous venons d'indiquer sont aussi le siège de prédilection des infiltrations leucémiques. Or, d'après les recherches de nombreux auteurs parmi lesquels nous ne citons que Marchand, Jolly, Berger, Herxheimer, ces localisations des infiltrations leucémiques dans certains tissus périvasculaires ne sont pas l'effet d'une diapédèse, mais d'une genèse

locale de cellules leucémiqucs. On attribue à certaines cellules périvasculaires un potentiel évolutif particulier, latent, qui se manifeste précisément au cours des leucémies et dans les maladies du système hématopoiétique.

On peut très bien faire un pas de plus et admettre que ces cellules ne sont pas seulement aptes à déployer des potentiels hémopoiétiques mais à réagir d'une façon particulière envers certaines incitations. Nous arrivons ainsi à la conception des zones exsudatives, formées par un tissu spécial conjonctif, indépendant



Fig. 9. Néphrite chronique d'origine ascendante.

tr., traînée cicatricielle qui va du bassinet jusqu'à la capsule et qui a produit une rétraction du bassinet aussi bien que de la surface. Cette traînée cicatricielle est sans doute le vestige d'une ancienne traînée purulente. De part et d'autre de la traînée, le parenchyme rénal présente l'aspect habituel des néphrites chroniques ascendantes ; foyers de néphrite épithéliale chronique (ep.) et territoires de néphrites interstitielle chronique avec persistance de foyers lymphocytaires. Remarquer l'infiltration inflammatoire i le long de l'épithélium du bassinet (b) signe évident d'une pyélite chronique.

de l'influence épithéliale, capable de réagir autrement que le tissu interstitiel banal.

Quelque hypothétiques que soient ces données, elles nous apportent un enseignement pratique très important : elles nous montrent qu'à l'examen analytique des néphrites nous ne devons pas négliger la disposition du tissu scléreux. La topographie des réactions interstitielles montre souvent à elle seule si cette réaction a été primitive ou secondaire.

L'étude de la topographie du tissu scléreux est encore importante à un autre point de vue: elle nous permet le plus souvent de reconnaître au premier coup d'œil les néphrites chroniques d'origine ascendante.

Dans la pathogénie du mal de Bright, l'infection ascendante joue un rôle considérable, mais souvent ignoré. Évidemment lorsqu'il s'agit d'une grosse pyélite avec des traînées purulentes qui montent du bassinet jusqu'à la corticale, tout le monde fait le diagnostic de néphrite ascendante. Mais très souvent la pyélite est peu intense, à peine reconnaissable à l'examen macroscopique, les traînées purulentes n'existent plus ou n'ont jamais existé ; il y a cependant une sclérose rénale et cette sclérose rénale est la suite d'une infection ascendante. La disposition du tissu scléreux nous le prouve.

Si nous voyons dans une préparation de néphrite chronique des cicatrices qui remontent du bassinet jusqu'à la capsule, nous concluons qu'il s'agit là de séquelles de foyers inflammatoires, d'abcès peut-être, qui ont pris leur point de départ au bassinet. Si nous voyons dans ce même rein des parties étendues complètement sclérosées, alors que juste à côté se trouve une région sans trace de sclérose, la limite entre les deux zones étant absolument régulière, presque rectiligne, nous pouvons en conclure que jamais un agent toxique apporté par voie sanguine ne léserait ainsi une partie d'un organe et laisserait absolument intacte le secteur avoisinant. Ces lésions sont l'œuvre d'un infection ascendante, c'est donc la disposition de la sclérose qui nous permet de dépister cette origine.

En combinant ainsi l'étude des glomérules, des tubes et du tissu interstitiel, nous sommes à même de reconnaître dans n'importe

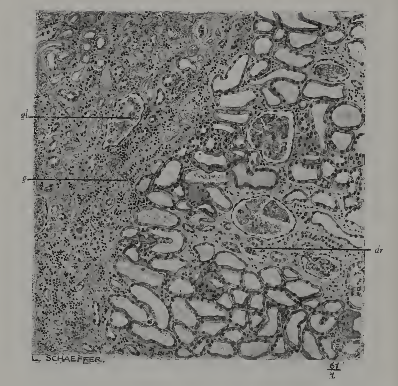


Fig. 10. Néphrite chronique d'origine ascendante. Deux territoires entièrement différents d'aspect se touchent; remarquer la limite précise entre les deux régions et l'absence de toute transition. Le rein à g. présente l'aspect de la néphrite interstitielle chronique : les glomérules gl. persistent. les tubes sont collabés. Le tissu interstitiel épaissi présente encore de légères infiltrations lymphocytaires. dr. aspect de la néphrite épithéliale chronique ; tubes en partie dilatés. glomérules indemnes, tissu interstitiel par places épaissi et scléreux.

quelle néphrite chronique la forme initiale du processus. A la place de l'image momentanée que nous montrait jusqu'à présent la coupe histologique d'une néphrite, nous voyons maintenant l'évolution tout entière du processus. Cette méthode nous permet de comparer utilement les néphrites entre elles et d'aboutir par là même à une classification anatomique rationnelle.

Nous cherchons pour chaque néphrite le stade initial et, sans tenir compte des lésions accidentellement surajoutées, nous réunissons les formes qui présentent les mêmes altérations initiales et les mêmes tendances évolutives. Nous verrons alors ques de

néphrites, autrefois réunies dans le même groupe des néphrites interstitielles, appartiennent en réalité à des formes tout à fait différentes ; inversement, des néphrites, autrefois séparées, se trouvent réunies dans le même groupe parce qu'elles ne présentent que des phases différentes du même processus.

Les formes anatomiques du mal de Bright que cette méthode permet d'individualiser, sont les suivantes :

LA CLASSIFICATION ANATOMIQUE DES NÉPHRITES

Si notre classification doit englober tous les cas qui se présentent en clinique comme brightiques, il faut d'abord séparer deux grandes catégories : les néphrites hématogènes et les néphrites d'origine ascendante.

A) LES NÉPHRITES HÉMATOGÈNES.

Suivant le siège des lésions initiales prépondérantes, on peut facilement distinguer trois groupes principaux : 1° *les néphrites parenchymateuses,* 2° *les scléroses rénales d'origine vasculaire,* 3° *les néphrites interstitielles.*

I. — LES NÉPHRITES PARENCHYMATEUSES.

Les néphrites parenchymateuses sont caractérisées par la localisation des lésions initiales au niveau du parenchyme, les lésions interstitielles sont secondaires.

Les néphrites parenchymateuses se subdivisent en néphrites épithéliales et en néphrites glomérulo-épithéliales.

1) Les Néphrites épithéliales.

Définition. — Sous ce nom, nous désignons toutes les néphrites où les lésions, dans leur stade initial, frappent exclusivement l'appareil épithélial. Il peut y avoir congestion glomérulaire, congestion et oedème du tissu interstitiel. mais ni le glomérule ni le tissu interstitiel ne montrent de phénomènes inflammatoires ou dégénératifs.

Expérimentation. — La néphrite épithélalie est une forme des plus faciles à reproduire expérimentalement. On peut la reproduire à volonté avec un grand nombre de substances toxiques : sublimé, phosphore, sels d'urane, sels de chrome, chloroforme, etc.

Étiologie. — La néphritée épithéliale humaine est en première ligne déterminée par des substances toxiques. Ces substances peuvent être d'origine exogène (poisons minéraux et organiques

dont on se sert dans l'expérimentation, toxines microbiennes) ou d'origine endogène (troubles du métabolisme). En deuxième ligne, la néphrite épithéliale peut être provoquée par des substances anormales circulant dans le sang et qui sans être toxiques par elles-mêmes, déterminent des lésions par le seul fait que la cellule rénale tend à les éliminer. Tel est probablement le mécanisme pathogénique de la « *Lipoidnephrose* » et des lésions épithéliales qui accompagnent l'amylose.

Aspect macroscopique. — L'aspect macroscopique des reins atteints de néphrite épithéliale est des plus variables et dépend, en dehors de l'extension des lésions, du degré de congestion et d'œdème interstitiel.

Souvent, lorsque des lésions sont peu prononcées ou suraiguës, rien ne traduit leur existence à l'œil nu. D'autrefois, on est frappé par le teinte pâle du parenchyme et par l'effacement plus ou moins complet du dessin. Le rein est en général modérément tuméfié, le parenchyme fait saillie à la coupe et présente un aspect trouble, œdémateux.

Aspect histologique. — Ce sont les lésions indéfiniment variables de l'appareil épithélial que nous avons décrites plus haut. L'intensité et l'étendue des lésions épithéliales sont soumises à des variations extrêmes.

Les néphrites épithéliales réellement totales sont rares ; presque toujours, on arrive à retrouver des cellules et même des tubes entiers parfaitement indemnes. Parfois, les lésions sont nettement localisées dans un certain segment. Dans telle néphrite, c'est exclusivement le premier segment, dans telle autre, c'est surtout le segment terminal du tube contourné qui est lésé.

Il est logique d'admettre que les localisations précises correspondent aux endroits qui ont été le plus exposés à l'agent nocif ; ce fait est parfaitement d'accord avec les données physiologiques. Suzuki a démontré expérimentalement que beaucoup de substances sont éliminées dans un segment bien défini du tube sécréteur.

Évolution. — La néphrite épithéliale ou bien est rapidement mortelle ou bien aboutit à la guérison définitive avec restitution fonctionnelle complète. Les formes chroniques sont exceptionnelles et, au point de vue morphologique, presque inconnues chez

l'homme. Le seul cas authentique, vérifié par biopsie antérieure, a été décrit par nous.

Au point de vue morphologique, c'est un gros rein blanc à tubes dilatés et à tissu interstitiel légèrement proliféré. Les glomérules sont restés indemnes.

2) Les Néphrites glomérulo-épithéliales.

Il n'existe pas de néphrite avec lésions exclusives des glomérules ; les affections glomérulaires entraînent toujours des altérations épithéliales. On distingue les néphrites glomérulo-épithéliales infectieuses et toxiques. La distinction morphologique de ces deux formes est en général facile.

a) La Néphrite glomérulo-épithéliale infectieuse.

Cette néphrite est caractérisée par une inflammation plus ou moins étendue, parfois totale, de l'appareil glomérulaire, accompagnée de néphrite épithéliale.

Etiologie. — Cette néphrite est toujours en rapport avec des processus infectieux. Nos observations ont, sans exception, trait à des cas de septicémies aiguës ou chroniques (endocardite maligne lente ;) il en est de même de la grande majorité des autres cas publiés ; presque toujours, en dehors de la scarlatine, ce sont des septicémies soit cryptogénétiques, soit post-angineuses. Le microbe le plus souvent en jeu est le streptocoque.

Aspect macroscopique. — État aigu. L'aspect macroscopique des reins dépend, en dehors de l'étendue et de l'intensité des lésions, du degré de la stase qui s'y ajoute presque constamment, du fait des lésions cardiaques concomitantes.

Dans les cas typiques, le rein est volumineux. la surface est lisse ; le parenchyme œdémateux, mou, fait saillie à la coupe. Le dessin normal est complètement effacé ; la corticale offre souvent un aspect bigarré qui tient à la présence de stries et de points hémorragiques. Les glomérules sont tantôt bien visibles, saillants et rouges, comparables à des «piqûres de puces», tantôt invisibles. Il importe de dire que les «piqûres de puces» ne sontpas seulement l'indice d'une glomérulite, mais traduisent souvent une congestion glomérulaire. Leur présence, surtout dans des cas plus évolués,

parle plutôt contre la glomérulite, la congestion glomérulaire n'existe en effet que tout à fait au début du processus ; quand la glomérulite est manifeste, le glomérule est en général vidé de sang et apparaît macroscopiquement sous forme d'une très petite saillie grisâtre.

La décapsulation est à ce stade facile et complète, la surface décapsulée est parfaitement lisse.

État subaigu. Le rein peut devenir énorme et son poids dépasser 300 gr. La teinte est en général jaune sale, la corticale représente toujours le même aspect bigarré. La décapsulation est le plus souvent facile, mais elle commence à devenir incomplète : on arrache de petits débris de parenchyme.

État chronique. Le volume du rein diminue progressivement, le rein peut devenir plus petit que normalement (110 à 130 gr.). La teinte est en général d'un jaune pâle grisâtre assez uniforme ; la surface devient irrégulière, granuleuse, la capsule s'épaissit et adhère intimement au parenchyme. C'est en somme, l'aspect du petit rein blanc.

Image histologique. — Les reins montrent les lésions de la glomérulite infectieuse auxquelles s'ajoute la néphrite épithéliale. Au début, les altérations interstitielles font défaut ou sont insignifiantes. Au fur et à mesure que le processus évolue, les glomérules se sclérosent, les tubes correspondants s'atrophient et disparaissent, la sclérose s'établit et le rein se rétracte de plus en plus. La diffusion des lésions glomérulaires est soumise à de grandes variations. Exceptionnellement, les lésions glomérulaires sont d'emblée généralisées ; dans ce cas, la survie est impossible, le sujet succombe à l'état aigu de sa néphrite. Habituellement, les lésions glomérulaires commencent par être parcellaires, l'atteinte des autres glomérules progresse par poussées, les lésions ne deviennent diffuses qu'au bout d'une période plus ou moins longue. Le microscope montre alors dans un même rein des lésions glomérulaires à des stades très différents. Ces données expliquent bien pourquoi la néphrite glomérulo-épithéliale est en général une néphrite à évolution subaiguë.

b) Les Néphrites glomérulo-épithéliales toxiques ou toxi-infectieuses.

Ce groupe comprend une série d'états morbides bien définis au point de vue anatomique mais dont l'étiologie est absolument inconnue.

Les néphrites glomérulo-épithéliales toxiques aiguës.

Cette variété est relativement rare en pathologie humaine. Les néphrites cantharidiennes, certaines néphrites diphtériques et notamment le rein éclamptique entrent dans cette catégorie.

Les lésions débutent par une paralysie des anses, le bouquet vasculaire est gorgé de sang, les capillaires sont extrêmement dilatés. Plus tard, on observe de la nécrose des cellules endothéliales, des thromboses en grande partie hyalines ; quelquefois, il y a rupture d'un capillaire et hémorragie dans la capsule. Il n'est pas rare de trouver des glomérules tout entiers nécrosés. Les phénomenes diapédétiques font le plus souvent défaut. Les cellules épithéliales des tubes présentent les mêmes lésions de néphrite épithéliale que nous avons énumérées précédemment.

Les néphrites glomérulo-épithéliales toxiques ou toxi-infectieuses à évolution subaiguë.

Les études cliniques et anatomiques permettent de distinguer nettement deux images morbides différentes.

Il existe d'abord une forme de néphrite glomérulo-épithéliale toxique ou toxi-infectieuse qui s'observe essentiellement chez des sujets jeunes, entre 20 et 35 ans. Cliniquement, la maladie évolue avec les symptômes d'une néphrite hypertensive azotémique et le plus souvent chlorurémique hydropigène. L'évolution se termine au bout de 2 ou 3 ans par urémie. Dans les antécédents, on ne trouve en général rien qui puisse donner le moindre indice pour l'étiologie.

L'image anatomique est caractérisée par des lésions de glomérulite toxique avec nécroses hyalines étendues des anses glomérulaires et des artérioles. Les lésions de néphrite épithéliale sont importantes.

L'autre forme s'observe chez des sujets plus âgés, de préférence entre 45 et 55 ans. Le symptôme dominant est l'hypertension artérielle. Les autres manifestations néphritiques sont beaucoup moins accentuées que dans la variété précédente. Ces malades peuvent eux aussi mourir d'urémie, mais la cause de mort la plus fréquente est l'hémorragie cérébrale.

Dans l'image anatomique, ce sont les lésions de nécrose hyaline des glomérules et des vaisseaux qui prédominent. Les phénomènes de néphrite épithéliale sont beaucoup moins accusés que dans la forme précédente.

Il est intéressant de noter que l'on trouve toutes les formes de transition entre ces néphrites glomérulo-épithéliales toxiques de l'adulte et la sclérose rénale d'origine vasculaire. Ce fait permet peut-être de faire, au point de vue étiologique, un rapprochement entre ces deux affections.

II. — LA SCLÉROSE RÉNALE D'ORIGINE VASCULAIRE

Cette affection qui s'observe presque toujours chez des sujets ayant dépassé 50 ans, est caractérisée par une hyalinisation des artérioles du rein qui empiète progressivement sur les glomérules.

Dans l'évolution anatomo-clinique de ce processus on peut distinguer trois stades :

Premier stade.—Image de l'hypertension pure (hypertension essentielle) : aucun trouble fonctionnel des reins. Parfois les malades sont enlevés dès ce stade par des apoplexies. L'examen anatomique montre une hypertrophie du ventricule gauche, une hyalinisation étendue des artérioles du rein, du pancréas et du cerveau. Le parenchyme rénal est indemne. Cette première période peut durer très longtemps, des années même, mais à la longue, les altérations du parenchyme rénal sont inévitables, la maladie entre alors dans la deuxième époque.

Deuxième stade. — Image clinique de l'hypertension avec troubles fonctionnels légers du rein (albuminurie intermittente, troubles de concentration, polyurie). L'examen histologique montre que les lésions des artérioles empiètent sur les glomérules. Ceux-ci subissent des modifications que nous avons décrites sous le titre de « glomérule de type vasculaire ». Les tubes correspondants disparaissent, le rein se rétracte, la surface devient finement granuleuse.

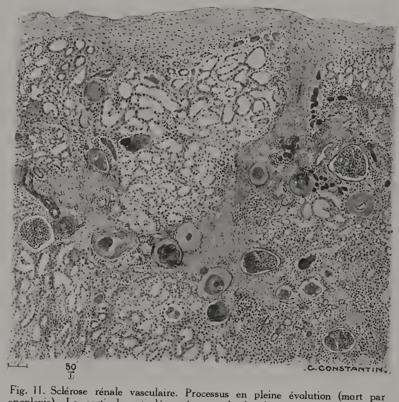


Fig. 11. Sclérose rénale vasculaire. Processus en pleine évolution (mort par apoplexie). La corticale est découpée par des bandes de tissu scléreux qui délimitent des territoires vaguement arrondis. Hyalinisation étendue des artérioles ; hyalinisation des glomérules à tous les stades. Absence de réaction inflammatoire.

Dans l'immense majorité des cas, l'évolution du processus est interrompue dans cette deuxième période par une des complications de l'appareil cardio-vasculaire (apoplexie, insuffisance cardiaque).

Troisième stade. — Image clinique de la néphrite a otémique. Exceptionnellement, les lésions rénales ont le temps d'évoluer. La destruction du parenchyme devient alors importante, la plupart des glomérules sont dans un état hyalin, les tubes correspondants ont disparu et sont remplacés par un tissu scléreux. Les malades meurent urémiques. Macroscopiquement, le rein présente une atrophie nettement marquée. La corticale, très amincie, montre un



Fig. 12. Sclérose rénale d'origine vasculaire très étendue.
Mort par urémie. Le parenchyme est le siège d'une sclérose très intense. Presque tous les glomérules sont hyalins. État hyalin des artérioles v. Le tissu interstitiel est scléreux, absence de phénomènes inflammatoires.

effacement complet de la striation, une teinte rouge ou brun grisâtre. La décapsulation est toujours difficile, incomplète, la surface décapsulée est régulièrement granuleuse.

III. — LES NÉPHRITES INTERSTITIELLES.

Sous ce nom, nous désignons les néphrites dans lesquelles un processus inflammatoire non suppuratif du tissu interstitiel est manifeste dès le début et reste dominant pendant toute l'évolution de la maladie. Les néphrites interstitielles, telles que nous venons de les définir, sont aiguës ou chroniques. Les néphrites interstitielles chroniques peuvent être la suite directe de néphrites interstitielles aiguës, (nous les appelons chroniques secondaires), ou bien elles peuvent être chroniques d'emblée.

a) La Néphrite interstitielle aiguë.

Étiologie. — La néphrite interstitielle est presque propre à deux maladies infectieuses : la diphtérie et surtout la scarlatine. Exceptionnellement, on l'a observée à la suite d'autres maladies infectieuses, le plus souvent des angines.

Aspect macroscopique. — L'aspect macroscopique varie suivant l'intensité du processus. Dans les cas légers, rien ne traduit à l'œil nu la présence des foyers infiltratifs, mais quand les lésions sont prononcées, le rein est augmenté de volume, souvent considérablement, de consistance molle, la surface semée de taches hémorragiques. A la coupe, le tissu rénal paraît œdémateux, saillant, le dessin normal est complètement effacé, il est remplacé par des stries hémorragiques qui traversent la corticale perpendiculairement à la surface et s'arrêtent souvent à la médullaire. Fréquemment ces stries sont entremêlées de taches. Entre elles le tissu rénal est pâle, jaunâtre ; il en résulte un aspect bigarré tout à fait spécial.

Aspect microscopique. — Les glomérules sont indemnes ; l'appareil épithélial présente toujours des lésions : les tubes qui sont situés dans les foyers infiltratifs montrent des cellules épithéliales en état granuleux, en voie de dégénérescence manifeste et même des éléments nécrosés,. En dehors des foyers diapédétiques, l'appareil épithélial est le plus souvent indemne.

b) La Néphrite interstitielle chronique secondaire.

La néphrite interstitielle que nous venons d'étudier est un processus à évolution rapide, les cas légers passent en général inaperçus et guérissent rapidement, les cas graves sont mortels à brève échéance, le passage à la chronicité est certainement exceptionnel.

Nous avons eu l'occasion d'en observer un exemple typique chez une fillette de 10 ans qui, trois ans auparavant, avait eu une scarlatine grave. Les reins, légèrement atrophiques, présentent une sclérose dont la disposition correspond exactement à la topographie des infiltrations de la néphrite interstitielle aiguë. Les glomérules situés dans les territoires scléreux montrent une forme de sclérose qui caractérise le « glomérule interstitiel », les tubes sont collabés, tapissés par un épithélium complètement dédifférencié.

c) La Néphrite interstitielle chronique d'emblée.

Il n'est pas rare de trouver des reins déformés par des lésions identiques à celles de la néphrite interstitielle chronique, alors que le sujet en question n'a jamais eu de néphrite interstitielle aiguë. Il existe donc des néphrites interstitielles qui apparaissent insidieusement ; c'est pour cette raison que nous les séparons des néphrites interstitielles chroniques secondaires et les appelons néphrites interstitielles chroniques d'emblée.

Image histologique. — Ce qui frappe au premier coup d'œil, ce sont des foyers d'infiltration lymphocytaire. Les foyers sont plus ou moins étendus suivant les cas ; ils siègent de préférence ou même exclusivement sous la capsule ; quand le processus est plus évolué, les infiltrations pénètrent dans le parenchyme sous forme de traînées perpendiculaires à la surface, développées avec prédilection tout autour des vaisseaux interlobulaires. Au sein de ces infiltrations, les tubes sont collabés, tapissés par un épithélium atypique ; les corpuscules de Malpighi restent pendant longtemps indemnes ; à cause du collapsus, les glomérules sont rapprochés les uns des autres et semblent plus nombreux que dans le parenchyme normal. Mais à la longue, les altérations interstitielles empiètent aussi sur les corpuscules. La membrane propre s'épaissit par apposition successive de lames conjonctives ; finalement le glomérule est étranglé et se transforme tout entier en tissu conjonctif scléreux. L'infiltration lymphocytaire diminue, il ne reste que du tissu cicatriciel semé de glomérules scléreux d'aspect hyalin. Fait intéressant à noter, il se forme des kystes souvent très nombreux dans ces reins.

Aspect macroscopique. — L'aspect macroscopique varie suivant l'extension du processus. Quand les lésions sont peu prononcées, l'aspect extérieur n'est en rien modifié, le volume et le poids notamment, sont voisins de la normale. Le premier fait qui attire l'attention est la décapsulation difficile et incomplète. La surface décapsulée présente toujours un aspect caractéristique ; elle est finement granuleuse, de teinte tirant sur le rouge et souvent semée de petits kystes.

Dans les cas les plus avancés, le rein est atrophique, la corticale amincie, la teinte générale rouge brunâtre ; la surface finement

et régulièrement grenue, diffère complètement de celle des néphrites parenchymateuses chroniques, toujours plus grossièrement granuleuse.

La néphrite interstitielle chronique d'emblée ne se traduit en général par aucun symptôme clinique. A cause de sa grande fréquence, chez le vieillard notamment, sa connaissance est importante pour l'histologiste. On la trouve fréquemment associée à d'autres formes de néphrites et dès lors il est indispensable de connaître ces lésions pour pouvoir débrouiller l'image histologique.

B) LES NÉPHRITES CHRONIQUES D'ORIGINE ASCENDANTE.

Définition. — Sous ce nom nous désignons toutes les néphrites qui sont déterminées par une infection ascendante, consécutive à une lésion des voies urinaires.

La néphrite ascendante, telle qu'elle est connue par tout le monde, est le résultat d'une infection à germes virulents qui entraîne la destruction brutale du parenchyme rénal au bout d'une évolution relativement rapide. Les infections atténuées, par contre, peuvent déterminer des altérations sensiblement différentes et qui ont été confondues presque sans exception avec les néphrites hématogènes.

Depuis que nous avons eu l'attention attirée sur ce sujet, nous avons pu faire la constatation inattendue que le pourcentage des néphrites chroniques d'origine ascendante est considérable : 10 à 15 % de toutes les néphrites chroniques, considérées généralement comme hématogènes, sont en réalité des pyélonéphrites.

Aspect macroscopique. — Dans un certain nombre de cas, on trouve encore des traces incontestables de l'infection ascendante : il y a pyélite, dilatation du bassinet et des uretères, cystite, hypertrophie prostatique, etc. Souvent, on est frappé par l'inégalité des deux reins ; d'un côté, on trouve un organe considérablement atrophié, de l'autre, un rein plus volumineux, à peine scléreux. Il n'est même pas exceptionnel de voir des lésions absolument unilatérales ; sans aucun doute, toutes les néphrites unilatérales qui ont été décrites par de nombreux auteurs sont des néphrites ascendantes.

L'aspect des reins est soumis à des variations extrêmes.

En général il y a atrophie, parfois même considérable (jusqu'à 60, 50 gr. et même moins). Certaines néphrites ascendantes déterminent une sclérose assez uniforme qui frappe l'organe d'une façon à peu près égale dans toutes ses parties ; les reins présentent alors un aspect homogène, une consistance ferme et une teinte qui varie entre le brun pâle et le rouge sombre. La surface est assez régulièrement granuleuse, la capsule épaisse et adhérente. Comme, on le voit il y a similitude avec certaines néphrites interstitielles chroniques. Dans d'autres cas, les lésions intéressent le parenchyme d'une façon très inégale. Déjà à l'examen extérieur, ces reins offrent un aspect tout à fait caractéristique ; leur surface est déformée, de larges territoires saillants, grisâtres, sont séparés les uns des autres par des dépressions cicatricielles profondes. Ce n'est plus le rein granuleux de la néphrite parenchymateuse chronique, c'est un rein bosselé.

Aspect histologique. — Le premier fait qui frappe l'observateur, est le polymorphisme extrême des altérations rénales. Il n'existe pas de forme typique comme on peut en décrire pour chacune des autres néphrites ; tout au plus peut-on distinguer quelques grandes catégories de lésions, souvent mélangées dans un seul et même rein, si bien qu'on est forcé de ranger côte à côte des scléroses rénales aussi différentes que possible, unies seulement par la communauté de leur origine.

Pour comprendre la structure histologique des néphrites chroniques ascendantes, il est indispensable de recourir à l'image histologique de la pyélonéphrite banale. L'élément caractéristique est représenté par des traînées purulentes plus ou moins étendues qui, partant du bassinet, se dirigent vers la corticale perpendiculairement à la surface. Le parenchyme rénal situé entre ces deux foyers est en général indemne. Quant à l'évolution ultérieure, deux possibilités se présentent :

a) *la pyélite guérit.*

Dans ce cas les altérations rénales peuvent s'arrêter ; les polynucléaires disparaissent, ils sont remplacés par des lymphocytes et par un tissu de granulations qui transforme la traînée purulente en traînée cicatricielle. Les traînées cicatricielles sont souvent

multiples, elles déterminent des rétractions bosselées très caractéristiques.

b) *la pyélite persiste.*

Les lésions rénales évoluent, les foyers suppuratifs subissent la même involution cicatricielle ; mais à côté de ces cicatrices, se forment de nouveaux abcès également suivis de sclérose et ainsi de suite jusqu'à la destruction plus ou moins complète de l'organe. Quand l'évolution du processus n'est pas très rapide, on voit presque toujours en dehors des abcès des zones étendues d'infiltrations lymphocytaires massives tout à fait comparables à celles de la néphrite interstitielle hématogène. Le parenchyme rénal subit alors les mêmes involutions qui caractérisent les néphrites interstitielles hématogènes ; le tissu interstitiel s'épaissit, devient scléreux ; l'épithélium des tubes se dédifférencie ; les tubes collabent ; les glomérules persistent pendant très longtemps et sont finalement envahis par une sclérose périphérique à point de départ capsulaire. Le tissu glandulaire non envahi par les abcès et par les foyers lymphocytaires est parfois absolument indemne. Il n'est pas rare, cependant, de constater çà et là, des lésions de néphrite épithéliale comme nous en voyons dans les néphrites hématogènes.

Tous ces processus évoluent côte à côte. Dans un même rein, on peut donc observer du tissu complètement scléreux, des abcès, des zones de néphrite interstitielle à tous les stades, des lésions de néphrite épithéliale et du tissu rénal complètement indemne. Ces lésions sont souvent disposées en territoires perpendiculaires à la surface ; il faut encore noter que les limites entre ces différentes zones sont très nettes : on trouvera, par exemple, côte à côte, du tissu rénal complètement scléreux et du parenchyme absolument indemne.

Cette étude de la pyélonéphrite chronique banale nous montre que le polymorphisme des néphrites ascendantes se manifeste par un mélange de lésions épithéliales, interstitielles et suppuratives. Deux faits encore sont indispensables pour comprendre la structure des néphrites ascendantes :

1° *les abcès, élément distinctif des pyélonéphrites aigu.s banales, peuvent faire complètement défaut,*

a) parce que la suppuration s'est tarie, les traînées purulentes sont alors remplacées par des traînées cicatricielles.

b) parce qu'il n'y en a jamais eu ; la suppuration à n'importe quel stade n'est pas un caractère distinctif des néphrites ascendantes, celles-ci peuvent évoluer dès le début comme une néphrite interstitielle hématogène.

2° *suivant la nature et la durée de la pyélite, on peut constater aussi bien une prédominance de l'une et de l'autre des lésions fondamentales énumérées plus haut qu'un mélange de toutes.*

Il y a donc lieu de distinguer, en dehors des néphrites ascendantes franchement purulentes qui ne nous intéressent pas ici, des néphrites ascendantes à lésions complexes, des néphrites avec prédominance de lésions interstitielles et des néphrites ascendantes avec prédominance de lésions épithéliales.

1° *Néphrites ascendantes à structure complexe.*

C'est le type habituel de la pyélonéphrite chronique banale telle que nous venons de la décrire et telle qu'elle a été étudiée par les auteurs classiques.

2° *Les néphrites ascendantes avec prédominance des lésions interstitielles.*

On voit fréquemment des néphrites ascendantes qui présentent en dehors des traînées purulentes de vastes territoires avec infiltration lymphoïde de tissu interstitiel. Au cours de l'évolution, les phénomènes inflammatoires aigus peuvent disparaître et laisser la place exclusivement au processus interstitiel, qui se poursuit d'après le mode habituel signalé plus haut. Il arrive même que ces néphrites ascendantes présentent dès leur début le caractère d'une néphrite interstitielle banale sans qu'elles passent par un stade suppuratif. Elles diffèrent alors des néphrites interstitielles hématogènes uniquement par la disposition des foyers infiltratifs. Dans les néphrites interstitielles hématogènes. les foyers occupent de préférence, comme nous l'avons vu plus haut, la région sous-capsulaire, les espaces péri-glomérulaires, les espaces péri-adventitiels des vaisseaux interlobulaires et arciformes. Dans les néphrites ascendantes, les infiltrations sont beaucoup plus irrégulières : abondantes dans certaines parties de l'organe, inexistantes dans d'autres.

3° *Les néphrites ascendantes avec prédominance des lésions épithéliales.*

Il arrive que certaines néphrites ascendantes entraînent des lésions épithéliales à tel point diffuses que l'évolution clinique, aussi bien que l'image histologique, sont calquées sur le schéma



Fig. 13. Néphrite chronique d'origine ascendante.

Aspect caractéristique de la néphrite épithéliale chronique. Les tubes contournés sont par places considérablement dilatés; les glomérules sont indemnes, le tissu interstitiel est épaissi, scléreux. Le rein présentait presque partout cet aspect ; cependant l'existence de quelques territoires entièrement cicatriciels et d'une pyélite chronique avec forte distension du bassinet permirent de reconnaître l'origine ascendante de la néphrite.

de la néphrite épithéliale hématogène. Au début, les altérations intéressent exclusivement l'appareil épithélial ; les lésions cellulaires sont caractéristiques : état granuleux, dédifférenciation.

figures variées des dégénérescence et de cytolyse ; à la longue, les tubes se dilatent, parfois considérablement, le tissu interstitiel s'épaissit, devient de plus en plus scléreux ; bref, les lésions finissent par prendre l'aspect de la néphrite épithéliale chronique. Mais en général les néphrites ascendantes ne réalisent pas cet aspect à l'état de pureté ; on trouve toujours, çà et là, des foyers interstitiels ou cicatriciels qui en déforment l'image, si bien que la vraie nature de ces néphrites chroniques se reconnaît le plus souvent avec grande facilité.

Complications vasculaires.

Des lésions vasculaires se manifestent fréquemment dans les néphrites chroniques ascendantes. Comme dans tout autre organe en voie de sclérose, les artères quel, qu'en soit le calibre, subissent des modifications ; il y a endartérite et hyalinisation. L'importance de ces lésions réside dans leur retentissement sur l'appareil glomérulaire et cardio-vasculaire. Les glomérules résistent en général longtemps et ne sont envahis que tardivement par la sclérose, ils subissent une hyalinisation identique à celle que l'on observe dans la sclérose vasculaire primitive. Voilà encore une lésion qui contribue au polymorphisme des néphrites ascendantes et à laquelle il faut probablement attribuer l'hypertension artérielle et l'hypertrophie du ventricule gauche, phénomènes fréquents à la période terminale de ces néphrites.

LE ROLE DU REIN DANS L'HYPERTENSION DITE ESSENTIELLE.

Nous avons pu examiner plusieurs sujets atteints d'hypertension artérielle sans trouble fonctionnel du rein. Dans la plupart des cas, la mort avait été occasionnée par des apoplexies cérébrales.

L'examen histologique a montré comme unique substratum anatomique une hyalinisation étendue des artérioles du rein, du pancréas et du cerveau. A priori, il paraît logique de voir dans ces lésions vasculaires du rein une relation de cause à effet avec l'hypertension artérielle. Cette conception a été vivement combattue par plusieurs auteurs qui considèrent les lésions vasculaires comme secondaires, déterminées par l'hypertension.

Nous avons exposé un nombre de faits qui parlent contre cette dernière conception et dont voici les plus importants :

1° L'hyalinisation des artérioles s'observe fréquemment dans certains organes, dans la rate par exemple, sans qu'il y ait hypertension artérielle. Le fait donc que l'hyalinisation des artérioles rénales s'accompagne toujours d'hypertension artérielle s'explique plus facilement si l'on considère les lésions artériolaires comme primitives.

2° On connaît actuellement deux procédés pour augmenter artificiellement l'hypertension artérielle : en administrant de l'adrénaline ou en provoquant une cholésterinémie massive chez le lapin. Par aucun de ces procédés on n'a pu obtenir les lésions comparables à l'hyalinisation des artérioles.

3° La preuve formelle que l'hypertension ne détermine pas les lésions des artérioles nous a été fournie par l'observation suivante :

Une femme de 27 ans, atteinte d'un gros Paragangliome de la surrénale et d'hypertension paroxystique consécutive, meurt subitement après un accouchement. A l'autopsie on constate une hypertrophie considérable du ventricule gauche. L'examen microscopique montre une intégrité parfaite des artérioles rénales.

Ce fait démontre indiscutablement que l'hypertension ne provoque pas les lésions artérielles envisagées.

L'étude minutieuse d'un grand matériel nous a permis de reconnaître très nettement la succession des phénomènes morbides.

Nous n'avons jamais observé d'hypertension artérielle sans lésions vasculaires, par contre l'étude minutieuse du système vasculaire rénal permet assez souvent de reconnaître des ébauches d'hyalinisation dans les artérioles sans hypertension artérielle.

Ces observations montrent indiscutablement que les lésions vasculaires apparaissent d'abord. C'est seulement quand l'hyalinisation a pris une certaine étendue qu'elle est suivie d'hypertension.

Le mécanisme physio-pathologique de l'hypertension artérielle reste naturellement mystérieux. Il est probable que les lésions des artérioles ne provoquent pas directement ce phénomène; on peut admettre qu'elles déclenchent un réflexe qui met en action le système chromaffine. C'est peut-être l'appareil neuro-musculaire de l'artère afférente glomérulaire, décrit par nous, qui représente le point de départ de ce réflexe.

I.

ÉTUDES SUR LES TUMEURS.

PATHOLOGIE GÉNÉRALE DES TUMEURS.

Cancers hétéromorphes et métaplasie épithéliale.

Ass. franç. pour l'étude du cancer, février 1921 et Th. Strasbourg 1920.

Métaplasie pavimenteuse stratifiée des conduits excréteurs du pancréas.

Ass. franç. pour l'étude du Cancer, mars 1921.

Tumeur polymorphe de l'estomac.

Ass. franç. pour l'étude du Cancer, janvier 1927.

A l'aide de plusieurs observations personnelles (2 cas d'épithéliomas malpighiens de la vésicule biliaire, un cas d'épithélioma



Fig. 14. Cancer du pylore. Partie profonde du néoplasme. A côté d'éléments glandulo-papillaires à cellules claires, apparaissent de volumineux boyaux d'épithélium pavimenteux stratifié centrés par des masses cornées.

malpighien de la tête du pancréas et un cas d'épithélioma partiellement malpighien du pylore), nous avons exposé les différentes théories qui ont été formulées pour expliquer l'histogenèse de ces cancers hétéromorphes. Nous avons cru devoir réfuter les théories dysembryoplasiques et nous avons soutenu l'hypothèse suivant laquelle ces tumeurs se développent au dépens d'un épithélium métaplasique. A l'appui de cette hypothèse, nous avons été un des premiers à insister sur la fréquence de la métaplasie pavimenteuse stratifiée des conduits excréteurs pancréatiques.

Epithéliomas cutanés post-traumatiques.
(en collaboration avec Hickel)

Bull. de la Soc. franç. de Dermatologie N° 1, 1923.

Les observations d'épithéliomas se manifestant à la suite d'un traumatisme sont exceptionnelles. Nous avons eu l'occasion d'observer deux cas d'épithéliomas spinocellulaires de la peau consécutifs à des traumatismes. Dans le premier cas, la tumeur s'est développée 6 semaines après une blessure par fragment de bois ; dans le 2e cas, l'éclosion de l'épithélioma s'est produite sur la cicatrice d'une brûlure antérieure de deux ans. Il est à remarquer que cette dernière observation concerne un jeune homme de 22 ans.

Au point de vue pratique, ces deux cas montrent que le traumatisme unique et même léger peut très bien déclencher l'évolution d'un épithélioma et que nous ne sommes pas autorisés à rejeter d'emblée la possibilité d'une relation directe de cause à effet entre un épithélioma et un traumatisme unique.

Parthénogenèse spontanée dans l'ovaire du cobaye.
(en collaboration avec Courrier)

Société anatomique novembre 1923.

Nos recherches confirment les publications antérieures de Lœb sur l'existence d'éléments ecto-placentaires dans l'ovaire du cobaye impubère. Nous avons même pu découvrir dans un ovaire de cobaye impubère une vésicule blastodermique située au centre d'un îlot de tissu conjonctif, né de la thèque d'un follicule athrétique.

Il faut conclure de ces observations que la parthénogenèse dans l'ovaire du cobaye est un fait incontestable.

Ces observations ont une grande importance pour la pathogénie des chorio-épithéliomes extraplacentaires et des dysembryomes en général, ils donnent un appui sérieux à la théorie parthénogénétique des dysembryomes qui se développent dans les glandes génitales, notamment dans l'ovaire.

Cancers épithéliotropes.

(en collaboration avec P. Masson)

Bulletin du Cancer. Tome XIV, N° 6, juin 1925.

On sait depuis longtemps qu'il existe des cancers dont les cellules envahissent avec une prédilection marquée l'épithélium même nature que celui dont elles-mêmes sont nées (Ribbert). Ces tumeurs que nous proposons d'appeler *cancers épithéliotropes* se rencontrent un peu partout ; dans la peau, dans l'estomac, dans l'intestin, dans le foie, dans l'utérus. dans le sein où la maladie de Paget en est le plus illustre exemple.

A ces données classiques nous atoutons celles-ci ; l'épithéliotropisme des tumeurs peut se manifester même dans les métastases où les cellules néoplastiques sont en présence d'un épithélium absolument hérérogène. Dans ces conditions les cellules cancéreuses créent des édifices tissulaires en tout comparables, morphologiquement, à l'organe détruit. Le fait qu'une tumeur hépatique par exemple envahit la travée et se substitue aux éléments préexistants ne prouve donc rien contre la nature secondaire de cette tumeur. Il s'en suit logiquement que le diagnostic de cancer primaire fondé uniquement sur cet argument n'a aucune valeur. Il en est de même des formes de transitions entre les cellules cancéreuses et les cellules de l'organe envahi, que certains auteurs s'acharnent à mettre en évidence.

Ces formes sont toujours le résultat de l'imagination et d'une technique insuffisante, en réalité elles n'existent jamais.

TUMEURS NERVEUSES.

Les tumeurs des méninges.

Bulletin du Cancer, Tome XI, juin 1922.

La gliomatose méningo-encéphalique.

Société anatomique, mai 1924.

Les tumeurs du nerf optique.

(en collaboration avec Nordmann).

Annales d'oculistique, Tome 164, août 1927.

Méningoblastome des plexus choroides.

Annales d'Anat. pathol., Tome IV N° 4, avril 1927.

Sur un cas de méningite chronique calleuse simulant une tumeur du sinus longitudinal supérieur.

Bull. Soc. neuro-oculistique, octobre 1924.

Kyste du cervelet.

Bull. Soc. neuro-oculistique, novembre 1924.

On a pu dire, non sans raison, qu'au point de vue morphologique les tumeurs représentent la caricature des tissus dont elles proviennent. En effet, bien souvent, les tumeurs montrent, démesurément grossis, certains détails structuraux qui, dans les tissus normaux, sont à peine apparents. On comprend pourquoi, plus d'une fois, l'étude des tumeurs a permis de corriger des notions d'histologie et d'embryologie qui paraissaient bien solidement établies.

L'histoire des tumeurs méningées en fournit un nouvel exemple Tout le monde s'accordait à considérer les méninges comme une enveloppe fibreuse, délaminée en plusieurs feuillets, et d'origine entièrement mésenchymateuse.

Or, dès le début de nos études, nous avons été frappé par les caractères structuraux particuliers des tumeurs méningées. Ce qui surprend dans la structure de ces tumeurs, c'est d'abord un polymorphisme extraordinaire qui se traduit déjà par une nomenclature variée et abondante.

Les termes de « psammome », « endothéliome », « endothéliosarcome », « sarcome fusocellulaire », « fibrome » et « myome » sont ceux qui reviennent le plus souvent dans les descriptions histologiques; mais sans aucune difficulté on pourrait allonger encore cette liste déjà imposante. En présence de ce fait, on est naturellement tenté de considérer toutes ces tumeurs comme autant de variétés néoplasiques autonomes; pourtant un examen attentif montre avec évidence des traits communs à tous ces néoplasmes, quelque différente que soit leur structure. Dans ces tumeurs, on retrouve, quoique sous des formes différentes, le même élément cellulaire.

Cette constatation déjà démontre que l'élément matriciel de ces tumeurs n'est pas une cellule conjonctive ou endothéliale banale mais un élément cellulaire spécial.

A cette constatation, nous avons pu ajouter une notion fondamentale et entièrement nouvelle, c'est l'existence de structures gliomateuses au sein même de certaines tumeurs méningées qui de ce fait, se rapprochent tantôt des gliomes centraux, tantôt des gliomes périphériques.

Enfin, il y a lieu de ne pas oublier que, dans la Maladie de Recklinghausen, considérée par tout le monde comme une affection systématisée du tissu de soutien neuro-ectodermique, les méninges peuvent participer. On connaît toute une série de cas où l'on trouve à côté des gliomes périphériques et centraux des tumeurs multiples des méninges.

Voilà la série des constatations nettes et irréfutables, mais inexplicables par des données classiques sur l'histologie et l'embryologie des méninges, qui a été le point de départ de nos recherches.

1. LA STRUCTURE ET LE DEVELOPPEMENT DES MÉNINGES NORMALES.

Les méninges se divisent, comme on sait, en deux feuillets : un feuillet interne, la leptoméninge, un feuillet externe, la pachyméninge. Ces deux feuillets sont séparés par une fente comparable

à une cavité séreuse. La méninge interne se délamine en deux couches, l'une interne, l'ancienne pie-mère, l'autre externe, l'ancienne arachnoïde ; les deux sont réunies par un tissu conjonctif lâche. Cette distinction est cependant artificielle, au point de vue histologique et embryologique, pie-mère et arachnoïde forment un feuillet unique, la méninge interne.

La surface libre de cette méninge interne est tapissée par un revêtement cellulaire spécial. Ce sont des cellules à cytoplasme nettement acidophile finement fibrillaire. Le noyau, ovalaire ou arrondi, à chromatine finement granuleuse, renferme parfois un nucléole monstrueux, opaque. Ce nucléole peut se transformer en une vacuole qui occupe alors la plus grande partie du noyau.

La disposition et la forme de ces cellules sont soumises à des variations considérables. Parfois, les cellules tapissent la surface à la façon de cellules épithéliales, elles se disposent alors en couche unique et prennent une forme vaguement polygonale. Le plus souvent, les cellules, tout en tapissant la surface, ont une forme allongée, rubanée, elles s'intriquent et se superposent. Les limites cellulaires deviennent alors très indistinctes, le revêtement prend l'aspect d'un liseré cytoplasmique fibrillaire parsemé de noyaux. Ces cellules ont une tendance marquée à s'accumuler par places et à constituer ainsi des nodules saillants, comparables à des boutons. A ce niveau les cellules ou bien conservent leur forme polyédrique et s'entassent à la façon de cellules malpighiennes, ou bien se présentent sous un aspect fusiforme ; dans ce dernier cas, elles tendent à s'entortiller. Au centre de ces tourbillons cellulaires, on voit fréquemment apparaître des sphérules collagènes qui s'accroissent, se stratifient, se calcifient et constituent ainsi des calcosphérites.

Déjà cet examen met bien en relief les caractères ambigus des cellules qui tapissent la surface de la méninge interne. La structure de leur cytoplasme leur donne une apparence névroglique ; les cellules à forme polyédrique ressemblent à s'y méprendre à des cellules épithéliales, enfin, les éléments fusiformes à disposition tourbillonnante réalisent des aspects très semblables aux fibroblastes du sarcome fusocellulaire ; cette analogie est d'autant

plus apparente qu'il y a réellement formation de collagène au contact de ces cellules.

Ce polymorphisme structural devient encore plus apparent lorsque nous étudions ces éléments en voie de prolifération. Nous avons déjà vu plus haut que la méninge interne est séparée de la méninge externe par une fente comparable à une cavité séreuse En de multiples endroits cependant, ces deux feuillets entrent en contact intime, s'intriquent d'une façon spéciale grâce à ces éléments bizarres, connus sous le nom de « *granulations de Pacchioni* ».

Ces granulations sont entièrement l'œuvre des cellules qui tapissent la méninge interne. Aux endroits où les granulations se forment, ces éléments entrent en prolifération active, ils constituent des bourgeons solides qui pénètrent profondément dans la dure-mère et s'insinuent entre ses lames conjonctives. Une fois arrivés dans la dure-mère, ces bourgeons donnent naissance à des ramifications qui se propagent de tous les côtés comme les racines d'un arbre. Jusqu'à ce moment, les bourgeons sont solides, constitués par des cellules méningées tassées les unes contre les autres, à la façon de cellules épithéliales. Puis des changements importants s'opèrent à leur niveau. Un liquide albuminoïde s'infiltre entre les cellules, celles-ci sont écartées progressivement tout en restant unies entre elles par des prolongements cytoplasmiques. A ce stade, les granulations présentent un aspect myxoïde des plus nets. Plus tard, un précipité de collagène se produit dans ce milieu albuminoïde et, à partir de ce moment la granulation de Pacchioni est constituée. La masse principale est formée par un réseau de cellules dans les mailles duquel se trouve de la substance collagène ; la surface est coiffée par une couche de cellules méningées qui ont conservé leur caractère de cellule de revêtement.

L'étude des granulations de Pacchioni nous montre donc qu'en plus des aspects épithélial, glial et fibroblastique, les cellules méningées en voie de prolifération peuvent réaliser des structures myxomateuses très nettes. Cette étude montre nettement que la cellule caractéristique de la méninge interne est une cellule spéciale, ce n'est pas une cellule conjonctive, ce n'est pas non plus une cellule endothéliale, c'est une variété cellulaire absolument autonome. Il est donc inadmissible que cette cellule n'ait pas de nom qui lui

appartienne en propre, pour cette raison nous avons proposé de lui donner celui de «méningoblaste».

II. L'HISTOGENÈSE DES MÉNINGES.

Quelle est maintenant la véritable nature de ces éléments bizarres? D'après la conception classique, les méninges, et par conséquent les méningoblastes, sont considérés comme des éléments mésenchymateux. Nos études embryologiques ont démontré que les méningoblastes sont d'origine neuro-ectodermique.

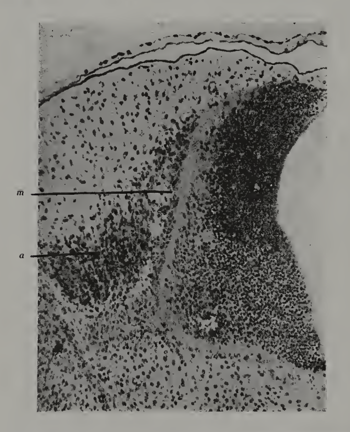


Fig. 15. Embryon de porc **14** mm. coupe transv. a. amas cellulaire représenté par des cellules de Schwann et les cellules ganglionnaires-m. ébauche de la méninge constituée par les mêmes éléments que les cellules émigrées du névraxe.

Nous avons pu nous rendre compte sur des embryons de porc que le névraxe est d'abord entouré par du tissu mésenchymateux. Puis, on assiste à l'émigration des éléments ganglionnaires. C'est à ce moment qu'un certain nombre de cellules, issues du névraxe, se séparent des autres éléments qui vont constituer la crête ganglionnaire, et se place au contact des centres nerveux. A l'époque où la crête ganglionnaire est constituée, toute la partie latérale de la moëlle est bordée par une couche continue de cellules qui, tout en étant placées dans le mésenchyme, se distinguent facilement des cellules mésenchymateuses. Ce sont ces cellules issues du névraxe qui représentent les méningoblastes primordiaux.

L'évolution ultérieure est facile à comprendre.

Pendant un certain temps, les cellules émigrées prolifèrent et constituent une couche plus ou moins épaisse tout autour des centres nerveux (méninge primitive). La méninge est formée à ce moment par une réticulum à mailles assez lâches dont les cellules se distinguent nettement du mésenchyme environnant.

Plus tard, les méningoblastes se condensent à une certaine distance du névraxe et constituent une sorte de lame ; c'est dans l'épaisseur de cette lame que se produit le clivage entre la méninge interne et la méninge externe. La fente qui sépare les deux feuillets est donc tapissée des deux côtés par le même revêtement cellulaire. Ensuite, le feuillet externe subit une transformation collagène totale, le revêtement caractéristique disparaît ; dans le crâne il se fusionne entièrement avec le mésenchyme ambiant et forme avec lui la dure-mère de l'adulte. Dans le rachis, cette fusion est incomplète, la dure-mère garde indéfiniment une certaine individualité.

Cette manière de voir a été confirmée depuis par les travaux de Redslob, Cosmettatos, et tout particulièrement de Harvey et Burr.

Ces derniers auteurs ont étudié le développement des méninges à l'aide d'un important matériel embryologique d'amblyostomes, de porcs et de poulets. L'étude microscopique des embryons à des stades successifs a pleinement confirmé les faits que nous venons de décrire : l'apparition des premiers méningoblastes coïncide avec la formations des crêtes ganglionnaires.

Non contents de ce résultat, les auteurs américains ont appuyé cette manière de voir par des recherches expérimentales. Ils ont pratiqué des greffes de tissu cérébral avant et après l'émigration des éléments nerveux. Or les greffes prélevées avant la période d'émigration s'entourent plus tard d'une méninge parfaitement constituée, les greffons prélevés après la constitution de la crête ganglionnaire restent dépourvus de tissus méningés. Ce résultat démontre indiscutablement que le tissu nerveux central contient tous les éléments qui sont destinés à fournir ultérieurement les gaines nerveuses centrales et périphériques.

Dès lors, on peut homologuer le méningoblaste à la cellule de Schwann. En d'autres termes, il faut distinguer trois systèmes névrologiques : la glie centrale, la glie nerveuse ou périphérique formée par les cellules de Schwann et la méningoglie formée par les méningoblastes.

Cette homologie paraîtra peut-être moins évidente si l'on tient compte uniquement des données de l'histologie normale, elle devient par contre frappante, si l'on compare entre elles les tumeurs issues de ces trois systèmes cellulaires.

LES TUMEURS DES MÉNINGES.

Les tumeurs des méninges sont dues à une prolifération des méningoblastes, il est donc logique de leur donner un nom commun et de les appeler « *méningoblastomes* ».

Si nous avons tellement insisté sur ces données de l'histologie normale, c'était pour montrer que, déjà à l'état normal, les méningoblastes contiennent en puissance toutes les structures que nous trouverons réalisées dans les tumeurs des méninges. Le polymorphisme de ces tumeurs ne peut plus nous étonner ; il est évident que des cellules tellement plastiques doivent donner lieu à des tumeurs de structure très variable. En effet, au méningoblaste épithélial correspondent les méningoblastomes épithéliomateux, au méningoblaste glial, correspondent les méningoblastomes gliomateux, au méningoblaste fusiforme correspondent les méningoblastomes sarcomateux, fibromateux et psammeux.

1° *Les méningoblastomes épithéliomateux.*

Les tumeurs qui appartiennent à cette forme sont en général de petite taille. Le microscope montre des cellules disposées en

boyaux souvent volumineux, irrégulièrement renflés et richement anastomosés. Dans son ensemble, la disposition et la forme des boyaux cellulaires rappellent l'image des épithéliomas basocellulaires. Dans ces boyaux, les cellules tumorales sont tassées les unes contre les autres comme des cellules épithéliales. Les cellules



Fig. 16. Méningoblastome épithéliomateux.
Cette tumeur présente la structure générale d'un épithélioma. La figure montre plusieurs boyaux cellulaires formés par des cellules polygonales nettement limitées.

mêmes présentent des aspects assez variables. Parfois elles constituent des masses protoplasmiques finement grenues, le plus souvent, par contre, les limites cellulaires sont fort nettes. Les cellules ont une forme polygonale.

2° *Les méningoblastomes gliomateux.*

La description de cette variété de tumeurs est très difficile. Les premières difficultés surgissent, lorsqu'on tâche de bien définir les cas qui doivent entrer dans ce groupe. L'aspect glial est en effet très fréquent, on le rencontre dans presque tous les méningo-

blastomes. Il faut donc réserver ce terme de méningoblastome gliomateux aux tumeurs dans lesquelles l'aspect glial est exclusif ou tout au moins prépondérant. Mais, même ainsi définis, les méningoblastomes qui entrent dans cette catégorie présentent encore des aspects très différents. On y trouve des tumeurs dont la struc-

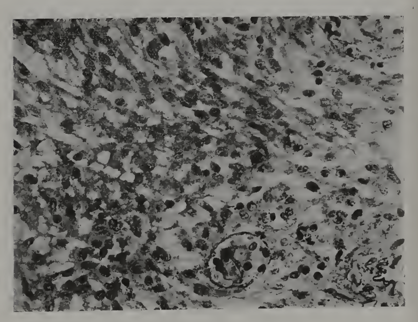


Fig. 17. Méningoblastome gliomateux.

Le tissu tumoral est formé par des cellulles rameuses, fusionnées par leurs prolongements cytoplasmiques. On a l'impression d'un vaste syncytium dans lequel se trouvent d'in nombrables fibrilles bien mises en évidence par l'hématoxyline ferrique. La ressemblance avec le gliome central est frappante, pourtant il s'agit d'un méningoblastome indiscutable. On trouve dans cette même tumeur des régions où les cellules montrent tous les caractères typiques des méningoblastes.

ture ressemble de très près aux gliomes centraux, particulièrement à la variété astrocytaire. La tumeur est alors constituée par des éléments à noyaux arrondis qui envoient des expansions fibrillaires de tous les côtés et réalisent ainsi dans leur ensemble un feutrage inextricable. D'autres fois les cellules sont plus allongées, tendent à se disposer en faisceaux et offrent alors des images qui tiennent à la fois du gliome fasciculé central et de certaines tumeurs schwan-

niennes des nerfs périphériques. La ressemblance avec les gliomes périphériques devient plus frappante encore dans certains méningoblastomes formés par de longues cellules rubanées, disposées en faisceaux, dans lesquelles les noyaux présentent parfois même une disposition palissadique. En somme, ces méningoblastomes ont souvent un caractère ambigu tenant à la fois du gliome central et du gliome périphérique.

La ressemblance avec les gliomes se manifeste même dans les altérations secondaires que nous observons dans ces tumeurs.

Comme dans certains gliomes, les vaisseaux prennent parfois un développement considérable dans les méningoblastomes ; comme dans les gliomes, les parois de ces vaisseaux ont une tendance marquée à la transformation hyaline.

Une autre modification secondaire, commune aux méningoblastomes et aux gliomes, est la t ransformation myxomateuse Le mécanisme de cette transformation est identique à ce que nous avons observé au niveau des granulations de Pacchioni. Les cellules sont progressivement écartées par un liquide interstitiel : d'abord réunies entre elles par leur prolongements cytoplasmiques, elles finissent par se séparer complètement. L'analogie avec le myxome est alors très frappante.

En présence de tant d'analogies entre les gliomes et les méningoblastomes gliomateux, on en arrive à se demander par quels moyens on peut distinguer ces deux variétés tumorales.

Un fait s'impose tout d'abord : la méthode de Weigert pour la mise en évidence des fibrilles névrologiques ne nous a jamais donné de résultat positif dans les méningoblastomes. Autant que nous puissions en juger à l'heure actuelle, le résultat positif de cette méthode est pathognomique du gliome central. Voilà donc un moyen de diagnostic différentiel qui paraît sûr et simple ; mais, malheureusement, plusieurs faits viennent restreindre son importance : d'abord la technique de Weigert est très inconstante dans ses résultats ; combien de fois obtient-on un résultat négatif là où il y a sûrement des fibrilles névrogliques ! Ce sont précisément ces gliomes « plasmatiques » qui offrent une analogie frappante avec certains méningoblastomes.

Il y a cependant une constatation qui permet presque toujours de sortir d'embarras : dans la plupart des méningoblastomes gliomateux on trouve, çà et là, des endroits où le véritable caractère des cellules devient manifeste, soit qu'elles prennent un aspect épithélial, soit qu'elles deviennent fusiformes et réalisent une disposition tourbillonnante. Nous voyons là la preuve manifeste que ces méningoblastomes gliomateux ne sont pas des gliomes hétérotopiques, mais bel et bien des méningoblastomes.

3. *Les méningoblastomes pseudo-sarcomateux.*

Ces tumeurs sont formées par des méningoblastomes très allongés, à noyau fusiforme qui se disposent en longs faisceaux souvent tourbillonnants. Parfois le tissu tumoral, divisé par des cloisons conjonctives, réalise l'aspect du sarcome alvéolaire des anciens

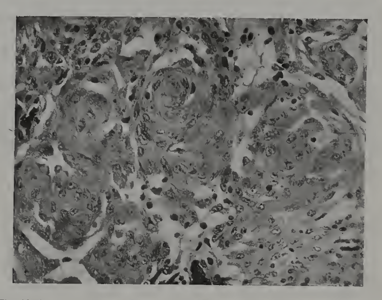


Fig. 18. Méningoblastome sarcomateux. La tumeur est formée par des cellules très allongées, rubanées, mal limitées qui se disposent en faisceaux tourbillonnants.

auteurs ; mais, habituellement, tout cloisonnement fait défaut et a tumeur présente un aspect homogène, comparable au sarcomet fusocellulaire ou fibroblastique. Cette apparence est cependant

toute superficielle, un examen tant soit peu attentif montre toujours le véritable caractère du néoplasme. Les cellules sont en général mal limitées ; en regardant au fort grossissement on a tout à fait l'impression d'être en présence d'un neurosponge. Parfois, au contraire, les cellules sont bien limitées. Dans ce cas encore, leur forme est toute différente du fibroblaste : ce sont des éléments rubanés dont quelques-uns tendent à devenir plus courts et trapus, de sorte qu'on voit alors toutes les transitions entre les méningoblastes fusiformes et les méningoblastes épithéliaux. Enfin, dans presque toutes ces tumeurs, les cellules ont une tendance à s'entortiller et à former de petits tourbillons cellulaires comparables à ceux que l'on trouve à la surface de la méninge interne.

Cette structure relativement simple du méningoblastome pseudosarcomateux est souvent modifiée par l'apparition de substance collagène.

Parfois, la substance collagène se dépose entre les cellules sous forme d'une matière amorphe, écartant progressivement les corps cellulaires qui peuvent rester réunis par des prolongements cytoplasmiques. Ce processus rappelle en tout les phénomènes que nous observons dans la constitution de la granulation de Pacchioni.

Dans d'autres circonstances, le collagène est élaboré sous forme fibrillaire, les cellules tumorales se comportent de plus en plus comme des cellules conjonctives banales, le méningoblastome ressemble de plus en plus au fibrome.

Enfins, l'apparition de collagène est intimement liée à la formatio des calcosphérites. Tout le monde sait que les calcosphériten existent dans la grande majorité des tumeurs méningées, c'est leur abondance qui a valu à certaines de ces tumeurs le nom de psammome.

Nous avons pu démontrer que la genèse des calcosphérites ressort de deux processus différents. D'une part, on observe le même mode de formation qui se présente dans les méninges normales, c'est-à-dire, les cellules s'enroulent, sécrètent entre elles une boule collagène qui se calcifie secondairement. D'autre part, les calcosphérites sont en rapport avec la formation des vaisseaux. Les méningoblastes, de même que les cellules névrogliques dans certains gliomes centraux, déterminent une production abondante

de néovaisseaux. Au début, ces vaisseaux sont formés par une couche de cellules endothéliales doublée d'une membrane collagène au contact immédiat de laquelle se placent les cellules néoplasiques. Cette membrane s'épaissit progressivement et finit par prendre un aspect homogène, hyalin. Cette paroi collagène s'imprègne secondairement de sels calcaires; à ce moment, le vaisseau est en général complètement oblitéré, il n'est plus reconnaissable comme tel.

LA GLIOMATOSE MÉNINGO-ENCÉPHALIQUE.

Les observations fondamentales qui nous ont conduit à isoler sous le nom de « gliomatose méningo-encéphalique » une variété tumorale, inconnue jusque là, ont été décrites in extenso dans deux mémoires. En voici les éléments essentiels :

Dans les trois cas observés, l'aspect macroscopique était celui d'un gliome cortical avec envahissement des méninges. Tout autour du foyer tumoral, la méninge interne semble infiltrée, elle montre un aspect opaque, blanc grisâtre. En procédant à l'examen microscopique, on se trouve en présence d'une tumeur gliomateuse d'un aspect grossièrement fasciculé avec des monstruosités cellulaires très fréquentes. La méninge qui recouvre cette tumeur présente le même aspect, c'est-à-dire qu'elle est infiltrée par un gliome semblable à celui qui se trouve dans la corticale. Après un examen superficiel, on se contenterait donc du diagnostic de gliome envahissant les méninges, mais, un examen attentif montre plusieurs faits troublants.

Lorsqu'un gliome envahit les méninges, on trouve des zones plus ou moins étendues au niveau desquelles il y a continuité directe entre la tumeur cérébrale et la masse gliomateuse qui injecte les méninges. Cette continuité directe n'existe pas ou elle est très faiblement indiquée. En général, la couche périphérique du cerveau est nettement conservée, mais c'est de cette couche périphérique non tumorale qu'on voit émaner des pinceaux de tissu névroglique qui pénètrent dans la méninge et qui constituent de véritables ponts reliant la méninge gliomateuse et la surface cérébrale.

Ainsi on a beaucoup moins l'impression d'un gliome envahissant les méninges que de deux gliomes dont l'un est cérébral, l'autre méningé. Mais quelle est alors la signification des ponts gliaux

qui relient le cerveau et les méninges ? Pour répondre à cette question, il faut examiner les régions périphériques, en dehors de la tumeur. On y trouve encore ces mêmes ponts, mais il n'y a plus ni gliome dans la méninge, ni gliome cérébral. En de multiples endroits, on constate des trousseaux de fibres névrogliques qui

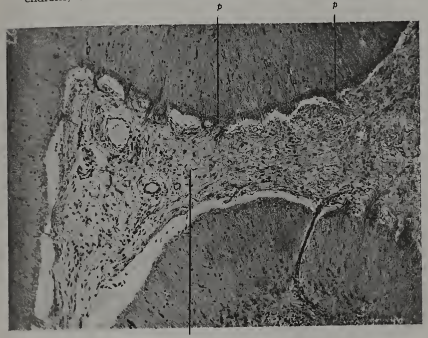


Fig. 19. Gliomatose des méninges. m. Méninge formée par du tissu névroglique. p. Ponts qui relient la méninge gliale avec la surface cérébelleuse.

émanent de la couche tangentielle et qui pénètrent dans les méninges. La méninge interne est constituée sur d'assez grandes étendues par du tissu névroglique, ce n'est pas une glie tumorale, mais une glie normale quiescente. Dès lors, les faits s'expliquent : cet état glial de la méninge a certainement précédé la formation de la tumeur.

Voici comment on peut envisager l'histogenèse de ce processus : pendant un certain temps de la vie embryonnaire, il s'est produit une prolifération démesurée de la glie corticale. Cette glie n'a pas seulement proliféré sur place, elle a envahi l'espace méningé.

C'est ainsi que c'est constitué une malformation tissulaire, formée par une zone de tissu névroglique hypertrophique dont une partie se trouve dans la corticale et l'autre partie dans la méninge. Plus tard lors de la constitution définitive des méninges, ces zones névrologiques peuvent se séparer complètement par l'interposition

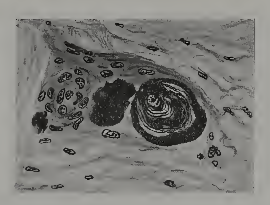


Fig. 20. Cellules méningées avec corps concentrique développées dans la méninge gliale.

de lamelles conjonctives ; mais cette séparation ne se produit pas fatalement ; comme nos observations le montrent, des ponts reliant la glie méningée et la glie corticale peuvent persister définitivement.

L'évolution ultérieure de ce tissu névrologique hyperplasique est différente. Dans certains cas la prolifération exagérée cesse au bout d'un certain temps ; comme unique trace de ce désordre, il persiste alors un état glial plus ou moins étendu de la méninge interne. Dans d'autres cas cependant, la prolifération continue, il y a gliose. Cette gliose pourra être à la fois et d'emblée encéphalique et méningée. Bien souvent, la glie proliférante finit par manifester un caractère envahissant et destructif. Nous parlerons alors d'une gliomatose méningo-encéphalique.

Dans tous les cas que nous avons observés, ces différents modes de prolifération existaient simultanément ; il est alors particulièrement intéressant de constater, dans une même coupe, la malformation embryonnaire initiale, la prolifération hyperplasique et

la prolifération néoplasique de ce tissu névroglique malformé. On comprend donc que cette «gliomatose méningo-encéphalique», réalise un aspect totalement différent du gliome qui envahit les méninges, c'est un processus tumoral qui mérite bien d'être considéré à part.

LES TUMEURS DU NERF OPTIQUE.

Dans ce travail, nous avons appliqué aux tumeurs du nerf optique les notions du méningoblastome et de la gliomatose méningo-encéphalique. Nous avons eu la satisfaction de constater que dès lors ces tumeurs, pleines d'énigmes, se présentent sous un aspect clair et simple. Les tumeurs du nerf optique se divisent en trois catégories :

1° *Les tumeurs localisées exclusivement dans la gaine.*
2° *Les tumeurs localisées exclusivement dans le nerf.*
3° *Les tumeurs intéressant à la fois le nerf et ses gaines.*

1° *Les tumeurs localisées exclusivement dans la gaine.*

Le nerf optique n'est en réalité pas un nerf crânien, mais un véritable prolongement du cerveau ; ses gaines sont en tout identiques aux enveloppes du cerveau, c'est-à-dire aux méninges Dès lors, il faut s'attendre à une identité complète entre les tumeurs méningées et les tumeurs de la gaine optique. En effet, dans toute la littérature nous n'avons trouvé aucun cas de tumeur de la gaine qu'on ne puisse pas facilement classer dans une des catégories de méningoblastomes.

Malgré leur polymorphisme, les tumeurs de la gaine du nerf optique constituent un groupe unique de néoplasmes. Il est facile de démontrer que toutes les tumeurs décrites comme fibromes, myxomes, myxofibromes, endothéliomes, psammomes, sarcomes, myxosarcomes, fibrosarcomes représentent en réalité des méningoblastomes. Comme ceux des méninges cérébrales, les méningoblastomes de la gaine du nerf optique peuvent se présenter sous des aspects épithéliomateux, gliomateux et pseudosarcomateux.

2. *Les tumeurs localisées exlusivement dans le nerf.*

Comme la structure du nerf optique permet de le supposer, toutes les tumeurs qui naissent dans le nerf répondent sans exception au diagnostic de gliome.

Il convient cependant de remarquer que ces gliomes localisés uniquement dans le nerf sont des raretés exceptionnelles. Le plus souvent, lorsqu'il y a gliome, la gaine se montre envahie. D'autre

part, nous avons tenu à établir une distinction plus stricte qu'on ne l'a fait jusqu'à présent entre la *gliose* et le *gliome*. Dans le premier cas, la structure grossière du nerf est conservée, les cloisons conjonctives persistent, le tissu gliomateux injecte et distend les espaces délimités par elles, les fibres nerveuses subsistent en grande partie. Dans le deuxième cas, toute trace de la structure normale a disparu, le tissu nerveux tout entier, y compris les cloisons, est remplacé par la masse tumorale.

3° *Les tumeurs intéressant à la fois le nerf et la gaine.*

C'est le groupe qui jusqu'à présent a offert le plus de difficultés à l'interprétation histologique et histogénétique. Ces tumeurs devront être classées de la façon suivante :

A. — *Méningoblastomes envahissant le nerf optique.*

Variété extrêmement rare, comme unique exemple probant nous avons pu relever l'observation de PAGENSTECHER.

B. — *Gliome du nerf envahissant les gaines.*

Les gliomes cérébraux, malgré leur caractère franchement envahissant, ne pénètrent que rarement dans les méninges.

Le gliome du nerf optique par contre, reste rarement confiné au tissu nerveux ; il a une tendance à envahir les gaines. Cette tendance est tellement prononcée que l'on peut considérer les gliomes à siège purement nerveux comme des raretés exceptionnelles. Ce fait, qui paraît peut-être étrange au premier coup d'œil, est en général expliqué par l'exiguïté du terrain nerveux que le gliome du nerf optique trouve à sa disposition ; dès que ces tumeurs ont pris une certaine étendue, elles ne peuvent faire autrement que d'envahir les gaines.

Les observations de gliomes envahissant les gaines sont très nombreuses. La littérature en abonde à tel point qu'il nous est impossible de citer tous les cas. Notons seulement que, dans les observations typiques, les coupes histologiques permettent presque de suivre les mouvements de pénétration de la tumeur. On voit des trajets et des faisceaux gliomateux qui traversent la pie-mère et qui injectent de proche en proche le système lacunaire de la méninge interne.

Mais, à côté de ces observations typiques, il y en a d'autres où l'examen histologique résiste à l'interprétation que nous venons de donner. Ce sont ces cas, où l'on voit bien du tissu gliomateux dans le nerf et dans ces gaines, mais où on cherche en vain ces figures nettes d'envahissement qui permettent de considérer la gliomatose des gaines comme secondaire à la gliomatose du nerf. FLEISCHER et SCHEERER, puis tout particulièrement KIEL ont décrit des exemples très démonstratifs à ce sujet.

Toutes ces observations posent le même problème : Nous sommes en présence d'une prolifération gliale dans le nerf et dans la gaine et pourtant rien ne nous autorise à parler d'un gliome qui a envahi les gaines. D'abord il n'y a pas de gliome ; ce que nous voyons dans le nerf c'est de la gliose ; ensuite, on ne constate nulle trace une invasion, on a très nettement l'impression d'une certaine autonomie des deux terrains névrogliques. Comment ce tissu glial a-t-il pu parvenir dans la gaine et quelle doit être l'interprétation de ce processus ? Voilà une question à laquelle personne n'a su répondre, nous allons voir qu'elle se résout facilement à la lumière de; faits que nous enseignent certaines tumeurs cérébrales.

C. — *La gliomatose neuro-périnerveuse.*

Il est facile de se convaincre que la description de la gliomatose méningo-encéphalique s'applique littéralement à ces tumeurs énigmatiques du nerf optique auxquelles nous venons de faire allusion. En raison de cette analogie, il convient de donner à ces processus néoplasiques du nerf optique le nom de « gliose ou gliomatose neuro-périnerveuse ».

Dès lors tous les caractères bizarres de ces tumeurs s'expliquent. Tantôt les lésions conservent le caractère de la gliose, il y a alors gliose simultanée et apparemment indépendante du nerf et de la méninge. C'était le cas dans l'observation déjà citée de KIEL. Tantôt les lésions de gliose se compliquent de gliome, ce gliome peut prendre naissance dans le nerf, dans la gaine ou simultanément dans les deux. Le gliome en proliférant va détruire les cloisons du nerf et les vestiges de la gaine interne, les masses gliales de la gaine et du nerf se fusionneront, et on prévoit le moment où toutes les particularités de la lésion initiale seront ainsi effacées. En examinant à ce moment la tumeur, on aura l'impression d'être

en présence d'un gliome banal qui a envahi les gaines. Or, le fait que beaucoup de gliomes du nerf optique représentent en réalité un mélange de gliome et de gliose nous fait penser que ces tumeurs se développent bien souvent sur le terrain d'une gliose neuro-périnerveuse. Il s'agit là, bien entendu, d'une hypothèse, mais cette hypothèse expliquerait fort bien pourquoi précisément les gliomes du nerf optique s'étendent presque toujours dans l'espace méningé.

En somme, cette notion de la gliomatose méningo-encéphalique explique facilement un certain nombre d'observations qui, jusqu'à présent, ont résisté à toute tentative d'interprétation. Mais là où cette notion fait réellement ses preuves, c'est dans les cas plus complexes encore dont nous allons maintenant aborder l'étude.

Voici une observation qui peut servir d'exemple pour cette catégorie de tumeurs. Il s'agit d'un garçon de 6 ans qui avait été vu par plusieurs oculistes, avant qu'il ne fût amené au Dr Weill. Son œil gauche était en strabisme convergent et présentait une forte exophtalmie irréductible. La papille était blanche, les artères et les veines très amincies.

La vision avait rapidement baissé pendant les dernières semaines ; au moment de l'examen elle était réduite à la perception des mouvements de la main à 50 cm.

Le 11 septembre 1926, le Dr Weill pratiqua une orbitotomie externe avec Krönlein qui permit d'extirper le nerf optique tuméfié, en forme de boudin. La tuméfaction intéressait toute la portion intra-orbitaire du nerf.

L'enfant quitta le service en très bon état quelques jours après l'opération.

Le microscope montre qu'il s'agit d'une tumeur qui intéresse à la fois le nerf et la gaine. Le nerf est considérablement épaissi, au moins triplé de diamètre ; il est partout limité par une membrane conjonctive qui le sépare nettement de la gaine infiltrée par des masses tumorales.

En l'examinant de plus près, on se rend compte que le nerf présente essentiellement deux aspects différents. Dans la plus grande partie, les cloisons conjonctives sont nettement conservées, il y a *gliose*. A un endroit, près du globe, l'image change. A ce niveau

il ne persiste plus trace de la structure nerveuse, le tissu nerveux tout entier, les cloisons comprises, est remplacé par un tissu névroglique franchement tumoral. A cet endroit il y a formation d'un *gliome* véritable. La gaine est considérablement tuméfiée partout. Les lamelles collagènes sont dissociées par un tissu névroglique très fibrillaire comparable à celui que l'on trouve dans les territoires nerveux atteints de gliose.

Dans les couches périphériques, l'aspect de la gaine change. Les lamelles collagènes deviennent de plus en plus épaisses, onduleuses, les cellules qui infiltrent les interstices subissent des modifications successives qui font apparaître tous les caractères intermédiaires entre la cellule névroglique et le méningoblaste.

Comme complexité, ce cas ne laisse rien à désirer. Une étude analytique des différents processus que nous rencontrons dans cette tumeur aboutit forcément aux réflexions suivantes :

Un premier fait est évident, c'est la *gliose du nerf et de la gaine*. Ce processus date certainement de la vie embryonnaire. C'est à cette période déjà que le tissu glial est entré en prolifération exagérée et a envahi les gaines. La gliose est restée sans symptomes parce qu'elle n'a pas provoqué de destruction des fibres nerveuses.

Puis, cette lésion de gliose neuro-périnerveuse s'est compliquée d'un *gliome*; celui-ci a pris naissance en un point à l'intérieur du nerf et a détruit une grande partie des fibres nerveuses.

Nous devons donc admettre que l'apparition des symptômes a coïncidé avec la prolifération destructive de la névrologie. Jusqu'à présent rien ne distingue cette observation des autres.

Il y a cependant un élément nouveau qui vient s'ajouter à cette lésion de gliomatose neuro-périnerveuse : c'est la pullulation des méningoblastes dans les couches périphériques. Ce fait mérite tout particulièrement d'être signalé ; pour ceux qui adoptent notre théorie sur l'origine des méningoblastes, il n'a rien de surprenant. Il démontre une fois de plus la parenté étroite entre les méningoblastes et les cellules névrogliques. Nos coupes montrent d'ailleurs toutes les formes de passage entre les cellules névrologiques incluses dans le réseau conjonctif et les méningoblastes ; dès lors, cette participation des méningoblastes ne peut s'expliquer autrement que par une transformation partielle des gliocytes. Nous avons

décrit figuré un fait très semblable : dans un cas de gliomatose méningo-encéphalique, on voyait, au beau milieu de la méninge gliomateuse, un nid de méningoblastes tout à fait typiques avec calcosphérites ; le cytoplasme fibrillaire des méningoblastes était en continuité direct avec le feutrage névrologique.

Dans son ensemble, notre observation réalise donc le maximum de complexité qu'on puisse rencontrer dans ces tumeurs ; conformément à nos idées, il faut porter le diagnostic de « *gliomatose neuro-périnerveuse avec méningoblastome* ». Pourtant, nous voyons que, malgré sa complexité extraordinaire, la structure de cette tumeur s'explique d'une façon relativement simple ; tous les faits, y compris la participation des méningoblastes, s'éclaircissent d'une manière logique. Tout au plus pourrait-on se demander, pourquoi dans ce processus de gliomatose neuro- périnerveuse les éléments névrogliques émigrés dans l'espace périnerveux ne se transforment pas totalement en méningoblastes mais conservent en grande partie leur caractère glial.

A ceci nous répondons que très probablement la possibilité d'une telle transformation dépend de la période embryonnaire à laquelle s'effectue la pullulation et l'émigration des cellules névrogliques. Nos études, confirmées par HARVEY et BURR, ont démontré que la formation des méningoblastes se produit très tôt, au moment où se constitue la crête ganglionnaire.

Or, il est très probable que le processus causal de la gliomatose méningo-encéphalique, la pullulation anormale des cellules névrogliques, se produit habituellement plus tard, à un moment, où les cellules gliales ont déjà atteint un certain degré de différenciation et ne se transforment que difficilement en méningoblastes. Il se produit alors le même phénomène que nous observons dans les encéphalocèles et dans les hernies cérébrales post-opératoires de l'adulte : le tissu névroglique injecte l'espace conjonctif, mais il conserve ses caractères propres.

Pourtant, aucune loi rigide n'existe à ce sujet. Il faut donc compter avec la possibilité que ce même accident évolutif puisse se produire très tôt dans la vie embryonnaire. Quel en sera le résultat ?

Celui-ci est simple à prévoir. Les cellules du neurosponge prolifèrent en abondance et émigrent en partie dans l'espace

périneural. Celles qui restent dans le tissu nerveux prendront le caractère des gliocytes, celles qui émigrent dans l'espace méningé se transformeront en méningoblastes. Si le processus prolifératif continue, nous verrons se développer à la place de la gliomatose neuro-périnerveuse un gliome dans le nerf et un méningoblastome dans la gaine.

En faisant ces déductions, nous n'entrons nullement dans le domaine de la spéculation ; ces cas dont on peut prévoir l'existence par pure déduction théorique, existent réellement.

En effet, la coexistence de gliomes et de méningoblastomes a été signalée à différentes reprises, notamment par Kiel. Il faut reconnaître que, dans l'interprétation de ces cas très difficiles, Kiel a fait preuve d'une grande perspicacité. Et pourtant, il n'a pas vu jusqu'au fond du problème, il n'a pas reconnu la raison d'être de cette coexistence, et il ne pouvait pas la reconnaître parce qu'il ignorait la véritable nature des méningoblastes. Tant que l'on considère les tumeurs des méninges comme des endothéliomes, on ne comprendra jamais leur apparition simultanée avec des gliomes, on ne comprendra jamais pourquoi les tumeurs des méninges peuvent s'associer aux gliomes, aux neurinomes et aux nævi dans cette prodigieuse maladie de système que nous appelons la maladie de Recklinghausen.

MÉNINGOBLASTOME DES PLEXUS CHOROIDES

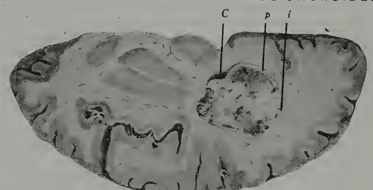


Fig. 21. Méningoblastome du plexus choroïde.
cavité ventriculaire ; p. paroi ventriculaire refoulée ; i. zone d'invasion.

Ce qu'on appelle communément le stroma des plexus choroïdes n'est en somme qu'un prolongement de la méninge interne, il n'est donc pas étonnant qu'on y trouve les éléments cellulaires caractéristiques des méninges, les méningoblastes.

Quand on examine soigneusement les plexus choroïdes et surtout les régions voisines de la toile choroïdienne, on trouve très souvent des cellules en tout comparables aux éléments qui couvrent la méninge interne et qui pullulent au sommet des granulations de Pacchioni. La formation des grains calcaires se produit très souvent aux dépens de ces éléments et de la même manière que nous l'observons à la surface de la méninge interne.

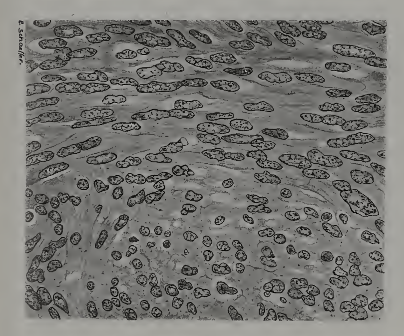


Fig. 22. Les cellules tumorales très allongées, à limites imprécises, sont disposées en longs faisceaux. Ceux ci sont coupés tantôt longitudinalement, tantôt eransversalement.

Dès lors, le développement de méningoblastomes au niveau des plexus choroïdes n'a plus rien d'énigmatique. Nous avons eu l'occasion d'en observer un exemple typique. La tumeur fut trouvée fortuitement à l'autopsie d'une femme de 72 ans, morte de néphrite.

Macroscopiquement, on voyait une masse tumorale vaguement sphérique qui occupait la corne postérieure du ventricule gauche. L'examen microscopique montrait l'image typique d'un méningoblastome avec formation abondante de néovaisseaux.

LES ENDOMETRIOMES.

Les endométriomes. Revue critique.
Annales d'Anatomie pathologique vol. 1, p. 541. 1924.

Le problème de l'endométriome.
(en collaboration avec P. Hickel)
Bulletin du Cancer. Tome XVI N° 8, novembre 1927.

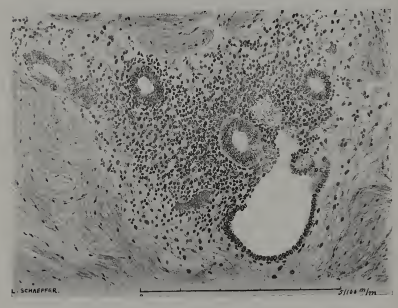


Fig. 23. Endométriome de la région inguinale. On remarque un groupe de tubes glandulaires dont l'épithélium est tantôt cylindrique, tantôt aplati. Les glandes sont entourées de tissu cytogéne.

A l'aide de plusieurs observations personnelles (endométriomes de la région inguinale, de l'intestin, de l'ombilic) nous avons exposé les caractères cliniques et anatomiques de ces tumeurs bizarres.

Le volume de ces tumeurs est, en général, restreint et ne dépasse que rarement celui d'une noix ; parfois, le tissu tumoral végète exclusivement à la surface de la séreuse péritonéale ; le plus souvent, cependant, il pénètre dans les plans sous-jacents qui se trouvent progressivement dissociés et infiltrés. Les endométriomes manifestent donc bien une certaine malignité par leur prolifération infiltrative et par les récidives après exérèse incomplète. Mais cette malignité n'est que relative, on n'a jamais observé la formation de métastases et, en général, la prolifération de ces tumeurs cesse après la ménopause.

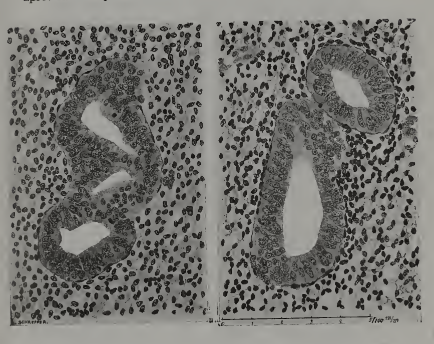


Fig. 24. A droite : endométriome de la région inguinale. Deux tubes tapissés par un épithélium cylindrique, entourés de tissu cytogène. A gauche muqueuse utérine normale.

Remarquer l'identité absolue qui existe entre ces deux formes.

Ces rapports intimes avec la sécrétion interne de l'ovaire représentent d'ailleurs un des traits les plus caractéristiques des endométriomes. Ces tumeurs n'existent que chez la femme, elles se développent après la puberté, de préférence entre 30 et 40 ans.

Pendant les règles la tumeur grossit, devient spontanément douloureuse, le tissu tumoral est alors le siège d'hémorragies plus ou moins étendues. Pendant la grossesse, on y observe une réaction déciduale tout à fait nette.



Fig. 25. Endométriome intestinal. Cavité utérine en miniature développée en pleine musculeuse.

A l'examen histologique on, constate que ces tumeurs sont formées par de la muqueuse utérine : il n'y a pas seulement des glandes en tout identiques aux glandes utérines, on y trouve même ce stroma particulier qui caractérise l'endomètre et que les auteurs

appellent le tissu cytogène. L'histogenèse et la pathogénie des endométriomes ont suscité de nombreuses discussions; parmi les nombreuses théories formulées à ce sujet, il n'y en a guère que trois qui méritent encore d'être considérées à l'heure acuelle.



Fig. 26. Endométriome intestinal. Les fibres musculaires (m.) se sont formées sous l'influence trophique de l'épithélium. Elles émanent d'un faisceau de la musculeuse circulaire et constituent un véritable petitleiomyome.

1° La théorie dysembryoplasique.

La théorie de Recklinghausen suivant laquelle les Adénomyomes de l'utérus, les trompes et les ligamments ronds seraient d'origine wolffienne n'est plus guère soutenue à l'heure actuelle.

Si l'on veut défendre une origine dysembryoplasique, il est plus ogique et plus conforme aux faits observés jusqu'ici de penser à un dérivé mullérien. C'est essentiellement l'idée qui a été soutenue par Letulle dans son Mémoire sur les Endométriomes.

Pourtant, là encore, de graves objections se soulèvent. Ce sont d'abord des incompatibiliéts d'ordre topographique. Il est, en effet, difficile de comprendre comment les dérivés mullériens peuvent se loger dans la séreuse de l'intestin grêle, on comprend encore moins l'emplacement de ces dérivés dans la paroi abdominale, sans compter que la localisation de ces hétéropies juste sur le trajet d'une cicatrice de laparotomie serait l'effet d'un hasard vraiment

extraordinaire. Ensuite, les théories dysembryoplastiques à elles seules n'expliquent pas pourquoi ces tumeurs s'observent seulement à partir d'un certain âge (après 30 ans en général). Si les endométriomes étaient tout simplement des dysembryomes, il n'y a aucune raison pour qu'on ne les observe pas chez des sujets plus jeunes.

2° La théorie de Sampson.

SAMPSON a pu démontrer que lors de la menstruation des débris de muqueuse utérine bien conservés sont expulsés à travers la trompe dans la cavité péritonéale. Ce reflux de sang menstruel par le pavillon tubaire est favorisé par des affections sténosantes du col utérin. Or, l'expérience clinique montre que la plupart des malades atteintes d'endométriomes accusent des règles très violentes et douloureuses, SAMPSON admet que ces débris de muqueuse utérine, dont beaucoup ont conservé leur vitalité, se comportent comme des greffes : ils se fixent sur le péritoine et constituent ainsi le tissu matriciel des endométriomes. Pour des raisons anatomiques bien visibles, la plupart de ces débris se fixent sur les ovaires et sur le péritoine pelvien, notamment dans la fosse recto-vaginale ; ce sont là en effet les sièges de prédilection des endométriomes. En dehors de son originalité, cette théorie marque un réel progrès parce qu'elle apporte une unité de vue frappante dans la conception pathogénique des endométriomes. Pour la première fois, on entrevoit la possibilité de reconnaître un tissu matriciel commun à tous les endométriomes, à ceux de l'utérus aussi bien qu'à ceux qui se développent en un point quelconque de l'abdomen.

Pourtant, cette théorie elle aussi est loin d'être à l'abri de toute critique. La théorie de Sampson comporte un fait d'observation incontestable, c'est l'expulsion de débris de muqueuse utérine dans la cavité péritonéale. Tout le reste est hypothétique. Les expérimentaux de HESSELBERG, KESSRIN et LŒB, KATZ et SZENE, HALTER, JACOBSOHN, POLSTER, MICHON et d'autres ont bien démontré que des greffes de muqueuse utérine sont susceptibles de se développer dans la cavité abdominale, notamment sur l'ovaire, mais il n'est pas prouvé que les débris menstruels de muqueuse gardent leur vitalité et arrivent à se fixer sur le péritoine. Même en supposant que certaines de ces greffes réussissent, on n'explique pas

encore pourquoi elles deviennent tumorales. Avec des greffes expérimentales de muqueuse utérine, on obtient, comme avec toutes les autres greffes épithéliales, des formations kystiques et non des tumeurs à croissance prolongée. La théorie dc Sampson explique très bien la genèse des îlots de muqueuse utérine hétérotopique qu'on trouve fréquemment dans tout le domaine du péritoine pelvien, processus qu'on pourrait qualifier d'endométriose, elle n'explique pas l'endométriome.

Il y a encore d'autres objections qui se présentent contre la théorie de Sampson, ces objections intéressent précisément les endométriomes ombilicaux.

Nous avons décrit un endométriome ombilical situé dans le derme et sans aucun rapport avec la cavité péritonéale.

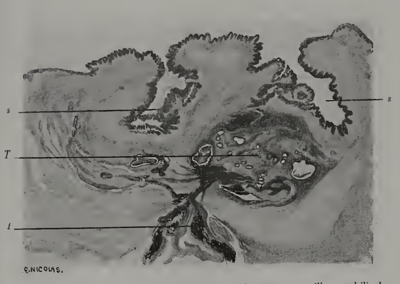


Fig. 27. Endométriome ombilical vu à la loupe. T. tumeur s : sillon ombilical ; t : tige ombilicale avec abondance de fibres élastiques. On voit que l'endométriome s'est développé sur le trajet de ce tractus fibroélastique qui représente de toute évidence le vestige d'un diverticule péritonéal.

3° La théorie péritonéale.

La solution du problème doit être cherchée dans une autre voie. Cette même tumeur ombilicale à laquelle nous venons de faire allusion présente des rapports intimes avec un tractus fibro-vasculaire

très riche en tissu élastique que nous avons qualifié de tige ombilicale. Or, il est très probable que, dans sa première jeunesse, la malade en question a dû avoir à ce niveau un diverticule péritonéal très prononcé, les antécédents permettent même de penser à l'existence d'une hernie ombilicale. Ce qui paraît certain, c'est que cette tige ombilicale représente le reliquat de ce diverticule péritonéal. Puisque nous savons d'autre part, que des vestiges péritonéaux persistent très souvent au fond de ces diverticules oblitérés, nous pouvons établir des rapports très intimes entre l'endométriomes et le péritoine. En tout cas, ce qui concerne cette observation, c'est la théorie péritonéale qui seule peut nous donner satisfaction.

Cette théorie, qui a surtout été développée par R. MEYER. ne connaît aucune incompatibilité topographique ; tous les endométriomes extra-utérins se développent dans des régions où le péritoine peut être en cause. D'autre part, la possibilité d'une transformation de l'endothélium péritonéal en épithélium de type utérin est prouvée par des faits d'observation directe. Certainement, nous ne croyons pas que le revêtement péritonéal soit capable par lui-même d'une telle transformation. Les cellules situées au fond des invaginations péritonéales peuvent bien devenir cylindriques, c'est là un fait banal : pour que le caractère organoïde de ces tubes se constitue, il faut admettre l'intervention d'un facteur spécial, très probablement d'une hormone ovarienne. Ce sont vraisemblablement ces hormones qui non seulement déterminent la métaplasie endométrioïde mais qui incitent cet épithélium à la prolifération.

Faut-il dès lors entièrement rejeter la théorie de Sampson ? Nous ne le croyons pas. Le problème tel que nous le concevons maintenant se présente de la façon suivante : la première condition pour la production d'un endométriome est la présence de tissu endométrial. Ce tissu existe normalement dans l'utérus, dans beaucoup de cas des îlots de muqueuse utérine hétérotopique se forment dans le péritoine, notamment sur le péritoine pelvien suivant le procédé découvert par Sampson. Un deuxième facteur doit intervenir pour provoquer la prolifération tumorale de ce tissu endométrial tout en conservant son caractère organoïde. Nous n'hésitons pas à invoquer des troubles de la sécrétion interne de l'ovaire. Ce sont probablement ces mêmes troubles qui favorisent la métaplasie endométrioïde de l'endothélium péritonéal situé

au fond de certains kystes et qui entretiennent la pullulation de cet endométrium métaplasique.

Au premier coup d'œil, cette influence prépondérante que nous attribuons à la sécrétion interne de l'ovaire paraît peut-être purement spéculative, mais il y a lieu de se rappeler que les exemples sont nombreux qui démontrent des influences trophiques vraiment extraordinaires émanant des glandes à sécrétion interne. En ce qui concerne plus particulièrement l'influence de l'ovaire sur la croissance des endométriomes nous citons l'exemple d'un endométriome envahissant et récidivant de l'espace recto-vaginal, guéri par la castration. Cette observation due à SCHICKELÉ suffit à elle seule pour couper court à toutes les considérations théoriques qu'on pourrait opposer à notre manière de voir.

III.

LE SYSTÈME RÉTICULO-ENDOTHÉLIAL

La système réticulo-endothélial. (Revue générale).
Annales d'Anatomie pathologique. Tome 1. Fasc. 1.

La Maladie de Gaucher.
Annales d'Anatomie pathologique. Tome III. Fasc. 4.

Splénomégalie lipolipoïdique chez une femme de 54 ans atteinte de cancer de la vésicule biliaire.
Société Médicale du Bas-Rhin, mai 1927.

La Maladie de Gaucher chez le nourrisson.
(En collaboration avec WORINGER)
Revue française de Pédiatrie. Tome III, N° 4, 1927.

La Maladie de Niemann-Pick.
(En collaboration avec CORCAN et G. DIENST).
Revue française de Pédiatrie, Tome III, N° 6, 1927.

Dans une Revue parue en 1924, nous avons fait connaître en France les travaux importants accomplis dans les différents pays, notamment en Allemagne, sur le système réticulo-endothélial. Depuis ce temps, les nombreux problèmes que soulève l'étude de ce chapitre nous ont constamment intéressés. Actuellement nous sommes à même de préciser certaines notions qui paraissaient assez vagues au moment ou nous rédigeâmes notre premier article et qui touchent à la fois l'histophysiologie normale et pathologique de ce système cellulaire.

Les cellules qui appartiennent au système réticulo-endothélial sont caractérisées par les faits suivants :

1° *elles participent à la coloration vitale.*

A ce sujet il est important de remarquer que la coloration vitale n'est pas simplement un phénomène de phagocytose. Le pouvoir phagocytaire n'est pas un caractère distinctif du système réticulo-endothélial ; si tel était le cas, la plupart des cellules de l'organisme en feraient partie.

2° *elles sont mobilisables.*

Sous l'influence de certaines irritations ces cellules, habituellement sessiles, se mobilisent, cheminent dans les tissus et peuvent pénétrer dans le torrent ciculatoire.

3° *elles ont gardé un potentiel hématopoïétique total.*

Tels sont les caractères que nous trouvons réalisés dans les cellules réticulées et endothéliales de la rate, des ganglions, de la moelle osseuse et du foie, du thymus et de la surrénale, puis dans certaines cellules du tissu conjonctivo-vasculaire qu'on désigne du nom d'histiocytes. Ces histiocytes sont particulièrement fréquents dans l'adventice des vaisseaux.

Ce groupe cellulaire ainsi défini constitue une unité histophysiologique.

Les colorations vitales avec des colorants de phase différente et certains états pathologiques permettent cependant de distinguer dans ce système des sous-groupes de cellules qui dans des conditions déterminées se comportent d'une façon rigoureusement identique.

Le premier groupe représente pour ainsi dire le noyau du système : ce sont les cellules qui participent toujours à la coloration vitale quelle que soit la phase de la solution employée et qui jouent un rôle fondamental dans la dégradation de l'hémoglobine. Ce sont les cellules réticulées de la rate, du foie, de la moëlle osseuse et de certains ganglions lymphatiques profonds, notamment de la chaîne ganglionnaire située entre le foie et la rate. Or, il est intéressant de noter que ce sont exclusivement ces cellules qui participent à l'infiltration lipoïdique dans la Maladie de Gaucher.

Le deuxième groupe comprend, en plus des éléments cités, les cellules réticulaires de tous les ganglions, les cellules endothéliales des organes réticulés et les histiocytes.

A ce propos il est important de remarquer que les cellules endothéliales des vaisseaux sanguins ordinaires ne font pas partie du système ; au point de vue biologique, elles se distinguent fondamentalement des cellules endothéliales que nous trouvons dans les organes réticulés (rate, foie, moëlle osseuse, ganglions). C'est là surtout que se montre l'insuffisance de notre nomenclature actuelle.

Il est donc démontré aujourd'hui que les éléments du système réticulo-endothélial jouent un rôle primordial dans le métabolisme normal et pathologique.

La coloration vitale n'est que le cas spécial d'un phénomène d'ordre très général, mais qui nous échappe le plus souvent parce que les substances en question ne peuvent pas être mises en évidence par les méthodes histologiques actuelles. Constamment, les cellules du système absorbent des produits qu'elles puisent dans le sang circulant et qu'elles transmettent à d'autres cellules. Inversement, beaucoup de substances, fabriquées par les cellules glandulaires, passent par les cellules réticulo-endothéliales avant d'être déversées dans la circulation générale. Les cellules du système jouent donc le rôle important d'intermédiaire, entre les cellules glandulaires et le sang circulant et c'est dans ce rôle qu'elles interviennent d'une façon prépondérante dans le métabolisme du fer, des graisses et dans la biligenèse.

Non moins important est le rôle de ce système cellulaire dans tous les phénomènes réactionnels de l'organisme. Des microbes introduits dans le sang circulant sont phagocytés presque instantanément par les cellules du système, ces cellules n'agissent pas seulement par la phagocytose des microbes, ce sont elles qui fabriquent les anticorps grâce auxquels l'organisme est immunisé contre les invasions microbiennes ultérieures. Il ne fait plus de doute aujourd'hui que le système réticulo-endothélial joue un rôle prépondérant dans tous les processus d'immunisation.

Le rôle direct du système réticulo-endothélial dans le processus inflammatoire est connu depuis longtemps. Ce sont les cellules du système qui par leur mobilisation donnent naissance à toutes sortes de macrophages, aux cellules épithéloïdes de la Tuberculose, aux cellules typhiques, aux cellules lépreuses, etc.

Ainsi ce système nous apparaît comme un vaste réseau qui envoie ses expansions jusque dans le sang circulant. C'est, comme dit Borrel dans son langage expressif, un véritable feuillet, le feuillet trophique, un plan cellulaire dans lequel s'opèrent en grande partie les phénomènes du métabolisme intermédiaire qu'on a attribués autrefois aux cellules glandulaires.

Dans une Revue générale, parue en 1926, nous avons exposé, à l'aide d'une observation personnelle, l'image clinique et anatomique de cette curieuse maladie.

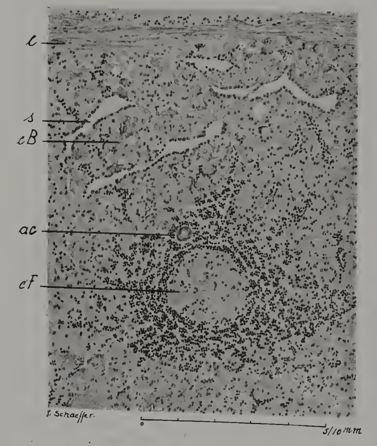


Fig. 28. Rate à transformation gauchérienne totale, faible grossissement. C, capsule ; s, sinus ; cB, cordon de Billroth ; cF, centre de Flemming ; a c, artère centrale du corpuscule de Malphighi. Les corpuscules sont presque entièrement remplacés par des cellules de Gaucher, il ne persiste qu'un liseré lymphocytaire périphérique. Transformation totale des cordons de Billroth, les sinus seuls sont respectés.

Nous avons montré que cette affection ne trouve plus sa place dans le cadre des processus néoplasiques ; c'est un processus

d'infiltration par une substance spéciale, la kérasine, qui frappe avec électivité certaines parties du système réticulo-endothélial.

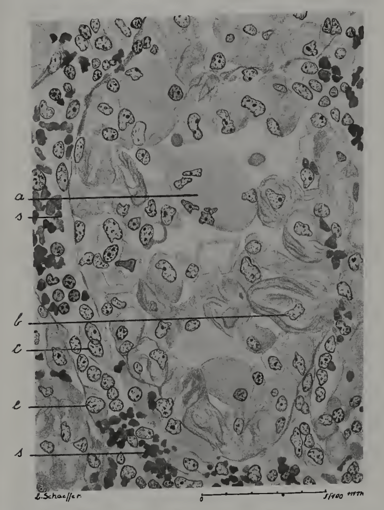


Fig. 29. Aspect au fort grossissement d'un cordon de Billroth limité par le sinus s. On distingue nettement les caractères cytologiques particuliers des cellules de Gaucher. A côté de cellules relativement petites, s'en trouvent d'autres, très volumineuses, à noyaux multiples (a). La cellule b montre bien la structure feuilletée du cytoplasme. Cellules endothéliales des sinus (e).

En collaboration avec M. Woringer nous avons publié une étude détaillée de la Maladie de Gaucher chez le nourrisson. Notre

publication se rapporte à une famille dans laquelle quatre enfants sur cinq ont été successivement atteints de la maladie de Gaucher et ont succombé dans leur première année. L'un de ces enfants,



Fig. 30. Cordon de Billroth avec mise en évidence des fibres grillagées (technique de Bielschowsky-Maresch) s, sinus. Les fibres grillagées (f.) pénètrent à l'intérieur du cordon et se trouvent au contact direct des cellules de Gaucher.

mort à l'âge d'un mois, représente le cas le plus jeune que l'on connaisse à l'heure actuelle.

Nous avons pu montrer que, chez le nourrisson, la Maladie de Gaucher présente des caractères cliniques et anatomiques bien particuliers.

La spléno-hépatomégalie très prononcée s'accompagne régulièrement, chez le nourrisson d'un syndrôme nerveux caractérisé

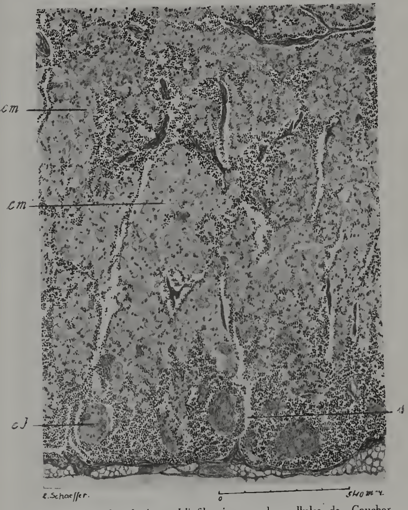


Fig. 31. Ganglion lymphatique. L'infiltration par les cellules de Gaucher atteint essentiellement les cordons médullaires (cm.), et les centres germinatifs des follicules périphériques. Les sinus (s.) sont libres.

par une diminution des fonctions psychiques, une hypertonie musculaire et une hyperréflectivité. La tête est en extension forcée, le corps en opisthotonos.

L'anémie, la diathèse hémorragique, la pigmentation anormale de la peau qui se rencontrent presque régulièrement chez l'adulte et chez le grand enfant font presque complètement défaut chez le nourrisson. La maladie évolue en quelques mois vers une idiotie complète, une rigidité décérébrée et une cachexie extrême. La mort survient avant l'âge d'un an.

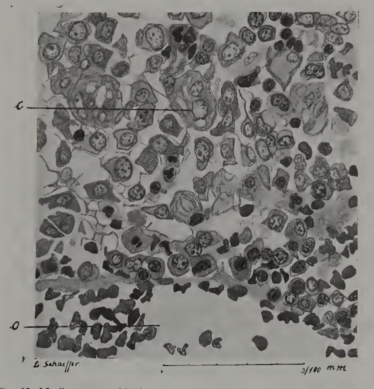


Fig. 32. Moelle osseuse. Nombreuses cellules de Gaucher (c.) dont plusieurs montrent encore les expansions cytoplasmiques caractéristiques des élément éticulaires (v.) vaisseau sanguin. Au contact de la paroi vacuolaire ses trouvent quelques myélocytes et érythroblastes.

Le substratum anatomique de ces troubles nerveux considérables, complètement inconnus chez l'adulte, se présente sous forme de lésions cérébrales considérables que nous avons décrites sous le nom « d'atrophie corticale progressive ».

Par ailleurs, le tableau anatomique de la Maladie de Gaucher du nourrisson ressemble dans ses grandes lignes aux lésions de l'adulte.

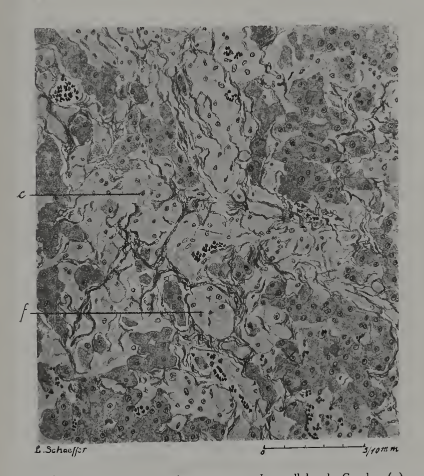


Fig. 33. Foie, vu à un grossissement moyen. Les cellules de Gaucher (c.) s'entassent dans les capillaires intralobulaires, épaississement et multiplication des fibres grillagées.

Les cellules de Gaucher montrent les mêmes caractères histologiques et histochimiques. Ces cellules ont une topographie bien précise, elles se développent :

1° aux dépens du réticulum splénique, ganglionnaire et médullaire:.

2° aux dépens des cellules adventicielles des artères spléniques,

3° aux dépens des cellules réticulaires du foie.

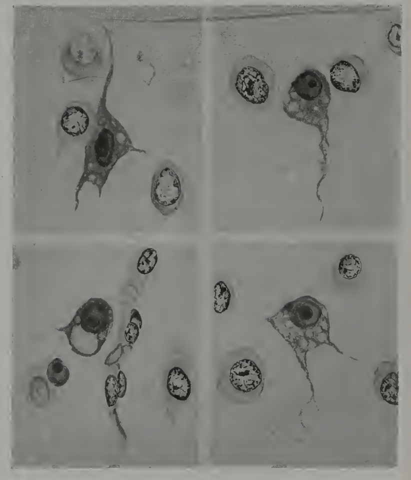


Fig. 34. La figure représente quelques aspects des cellules ganglionnaires de la corticale. On note une disparition complète des grains de Nissl, le cytoplasme les dentrites et les cylindraxes sont très chromatophiles. La cellule à gauche en haut présente la rétraction et les contours anguleux caractéristiques de la lésion désignée par Nissl de « rétraction simple «. Dans la plupart des cellules on voit apparaître des vacuoles, la cellule à gauche en bas montre une vacuole très volumineuse, la cellule à droite en haut montre une vacuolisation et la tuméfaction moniliforme de son dentrite.

Un fait encore est particulier à la Maladie de Gaucher du nourrisson, c'est l'infiltration massive de toute la pulpe splénique par les cellules de Gaucher (rate à transformation gauchérienne totale).

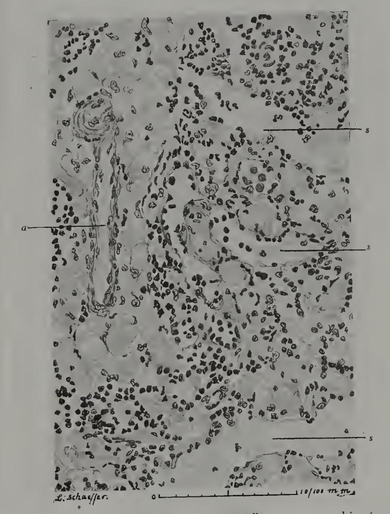


Fig. 35. Rate à transformation gauchérienne partielle, processus en pleine évolution (a) artère folliculaire entourée d'un manchon de cellules de Gaucher ; (s) sinus. Remarquer l'intégrité de l'endothélium. Les cordons de Billroth sont parsemés de cellules de Gaucher tantôt isolées, tantôt réunies en nids.

Fig. 36. Ganglion lymphatique. C. amas de cellules de Gaucher dans un cordon médullaire. Disparition presque totale du tissu lymphoïde, le réticulum est en voie de prolifération et de transformation gauchérienne. s, sinus à endothélium normal.

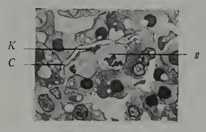


Fig. 37. Foie. K. cellule de Kupffer, c, capillaire, g, cellule de Gaucher. Ont voit très nettement que les cellules de Gaucher apparaissent entre les cellules de Kupffer et la travée.

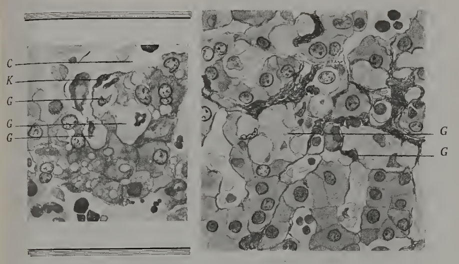


Fig. 38 K. Cellule de Kupffer, c, capillaire. G, cellule de Gaucher. A gauche : stade un peu plus avancé que celui reproduit dans la figure précédente. Les ellules de Gaucher sont refoulées et apparaissent en pleine travée hépatique. A droite : Stade plus avancé : travées hépatiques complètement remplacées par des cellules de Gaucher, capillaires comprimées, sclérose des fibres grillagées.

AFFECTIONS VOISINES DE LA MALADIE DE GAUCHER.

En somme, ce qui caractérise la maladie de Gaucher, c'est l'infiltration d'une partie du système réticulo-endothélial par une substance lipoïdique spéciale.

La réaction particulière du système réticulo-endothélial, la prolifération et l'infiltration des cellules n'est pas l'apanage exclusif de la maladie de Gaucher. Les cellules du système réagissent d'une façon tout à fait semblable envers toute une série de corps gras qui arrivent accidentellement dans la circulation générale. Rien d'étonnant alors à ce qu'il existe des états morbides qui présentent de grandes analogies avec la maladie de Gaucher mais qui s'en distinguent précisément par la nature chimique des corps gras en question.

En première ligne, il faut citer les *infiltrations lipo-lipoïdiques* qui s'observent surtout dans les cas de diabète lipémique et dont Coats a fourni la première description. Des cas semblables ont été observés par Schultze, Lutz, Marchand. Williams et Dresbach,

Fahr et Stamm, Schondorf, Oppenheimer et Fischberg, Smith, Warren et Root, Goldzicher et par nous-même.

La tuméfaction splénique est en général modérée, l'organe dépasse à peine le double de son volume normal. L'examen histologique montre un aspect qui ne rappelle que de très loin la rate de Gaucher. Les cordons de Billroth sont entièrement remplacés par des cellules volumineuses vaguement arrondies ou polygonales d'aspect vacuolaire ou spumeux. Les sinus sont comprimés, les cellules endothéliales souvent intactes. Le contenu des cellules n'est pas tout à fait identique dans tous les cas. On y trouve généralement des lipoïdes du groupe des phosphatides qui se colorent intensément par la méthode de Weigert pour la mise en évidence de la myéline. A côté des phosphatides, on a pu montrer la présence d'éthers de la cholestérine et de graisses neutres. La localisation des lésions est très variable, tantôt l'infiltration lipo-lipoïdique n'intéresse que la rate, tantôt elle s'étend au foie, aux ganglions lymphathiques et à la moëlle osseuse. Parfois on a même trouvé ces cellules vacuolaires dans l'intima des grosses artères et dans la surrénale.

En somme, cette infiltration lipo-lipoïdique du diabète gras réalise des images très semblables aux lésions de la cholestérinémie expérimentale du lapin. L'évolution clinique, la topographie des lésions, l'aspect des cellules et le caractère chimique de leur contenu forment un ensemble de faits qui permet facilement la distinction avec la maladie de Gaucher.

Il existe une autre affection plus proche peut-être de la Maladie de Gaucher c'est la

Maladie de Niemann-Pick.

Niemann, Knox Wahl et Schmeisser, Siegmund, Bloom, Folkeschen, Schiff et Hamburger en ont fourni des observation ; le premier cas observé en France a été décrit par nous.

C'est une maladie de la première enfance, d'un caractère familial indéniable. Les cas connus se rapportent à des nourrissons entre sept et dix-huit mois ; le sexe féminin est frappé avec une grande prédilection ; parmi les sept observations, une seule concerne un garçon. La tuméfaction spléno-hépatique est évidente dès

les premières semaines. Le ventre se ballonne, la rate peut atteindre des dimensions considérables (310 gr. chez l'enfant de 9 mois observée par SIEGMUND). L'évolution est toujours rapide ; comme

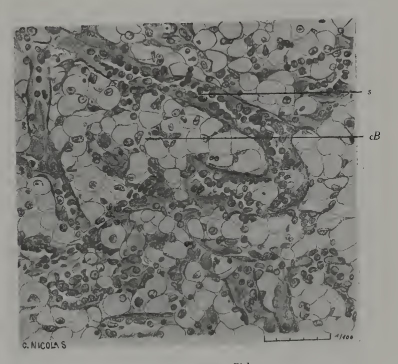


Fig. 39. Maladie de Niemann-Pick, rate.
s, sinus collabé dont l'endothélium est intact ; cB cordon de Billroth infiltré par des cellules de Pick.

principaux symptômes cliniques, on note une cachexie progressive, des phénomènes de stase, un peu d'ascite, puis une pigmentation brunâtre, frappant surtout les téguments exposés à la lumière.

A l'autopsie, on trouve une rate d'une teinte assez uniforme, gris jaunâtre. Le foie est volumineux, d'une couleur jaune comparable à celle du foie gras. La tuméfaction ganglionnaire est constante et s'étend même aux ganglions superficiels, elle intéresse tout particulièrement les ganglions mésentériques. Le tissu ganglionnaire est absolument homogène, d'une teinte jaune citron spéciale ; au raclage, on obtient un suc épais, jaunâtre, opaque,

comparable à du lait condensé. Le thymus offre les mêmes caractères. Les surrénales sont nettement hypertrophiques, l'augmentation porte tantôt sur la corticale, tantôt sur la médullaire.

L'image histologique est caractérisée par la présence de grandes cellules arrondies ou polygonales. A l'état frais, ces éléments sont homogènes, transparents, d'une consistance cireuse. Dans les

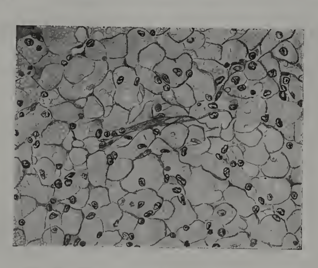


Fig. 40. Maladie de Niemann-Pick. Ganglion lymphatique. Tissu adénoïde complètement remplacé par des cellules de Pick.

préparations fixées, le cytoplasme paraît d'une constitution spumeuse ou vacuolaire. Le contenu cellulaire réagit faiblement au Scharlach et au bleu Nil, se teinte intensément par les méthodes de Weigert et de Spielmeyer pour la coloration de la myéline. Les analyses chimiques identifient essentiellement des phosphatides et des éthers de la cholestérine. Ces cellules se trouvent dans le domaine au système réticulo-endothélial. Dans certains organes tels que le foie, la rate, les ganglions lymphatiques et le thymus, elles forment des infiltrations massives, ; on les rencontre parfois en nombre considérable dans le poumon, dans le pancréas, dans la médullo-surrénale et dans les glomérules rénaux. Quant à la genèse des cellules, aucune prédilection n'existe pour un élément particulier du système réticulo-endothélial : cellules réticulaires,

endothéliales, adventitielles, histiocytes, bref, tout ce qui appartient au système participe à la transformation.

Mais la Maladie de Niemann-Pick ne réalise pas seulement un blocage du système réticulo-endothélial, les infiltrations débordent le système et intéressent dans une large mesure les cellules parenchymateuses elles-mêmes.

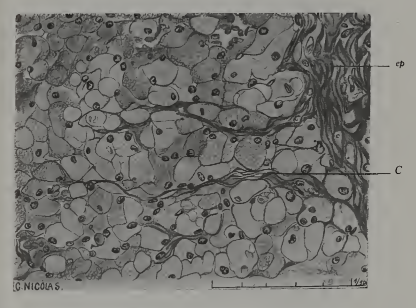


Fig. 41. Maladie de Niemann-Pick. Foie. e p espace porte. c capillaire intralobulaire.

Ce sont en première ligne les cellules hépatiques qui frappent par leur aspect vacuolaire ; le même phénomène s'observe, quoique moins prononcé, au niveau du rein, du corps thyroïde, du poumon, du pancréas, de l'hypophyse. Enfin, et c'est là un fait du plus haut intérêt, les infiltrations peuvent frapper d'une façon diffuse tout le système nerveux cérébro-spinal et sympathique, la transformation vacuolaire atteint alors les cellules ganglionnaires au même titre que les cellules névrogliques.

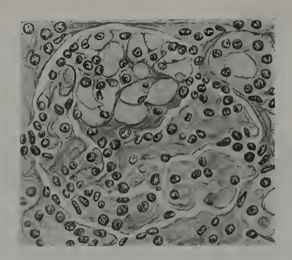


Fig. 42. Maladie de Niemann-Pick. Glomérule rénal infiltré de cellules vacuolaires.

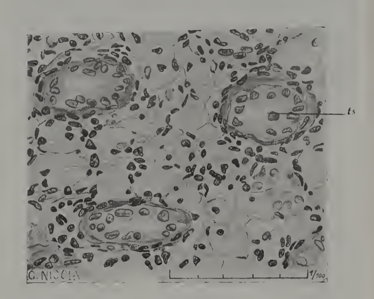


Fig. 43. Maladie de Niemann-Pick Testicule. ts. : tubes séminifères tout le tissu interstitiel est infiltré par des cellules de Pick.

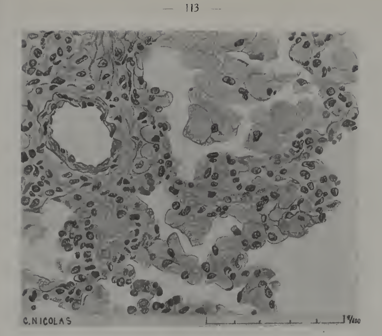


Fig. 44. Maladie de Niemann-Pick. Poumon. Infiltration diffuse des parois alvéolaires par des cellules de Pick.



Fig. 45. Maladie de Niemann-Pick. Gliocytes monstrueux à cytoplasme vacuolaire.



Fig. 46. Maladie de Niemann-Pick. Cellule ganglionnaire de la substance grise corticale. Noyau pycnotique, cytoplasme complètement vacuolaire.